Agence de réglementaire de la lutte antiparasitaire
Pest Management Regulatory Agency

Note réglementaire

REG2000-08

Triticonazole

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA), Santé Canada, a accordé une homologation provisoire à la matière active triticonazole et sa formulation Charter® pour le traitement des semences, en vertu de l'article 17 du Règlement sur les produits antiparasitaires.

Cette note réglementaire présente un résumé des données évaluées et la démarche logique derrière cette décision réglementaire.

(also available in English)

Le 1 septembre 2000

Ce document est publié par la Division de la gestion des demandes d'homologation et de l'information, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Coordonnatrice des publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6606D1
2250, promenade Riverside
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Internet : **pmra_publications@hc-sc.gc.ca**
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou (613) 736-3799
Télécopieur : (613) 736-3798

Avant-propos

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA), Santé Canada, a accordé une homologation provisoire pour la matière active triticonazole et sa formulation Charter® pour le traitement des semences, en vertu de l'article 17 du Règlement sur les produits antiparasitaires. Le Charter® est destiné à la lutte contre le charbon et la carie dans les cultures de blé, d'orge et d'avoine.

Sur demande de l'ARLA, les méthodes d'analyse des résidus de triticonazole dans divers substrats sont mises à la disposition des agences de surveillance et des établissements de recherche.

Comme condition d'obtention de cette homologation provisoire, Aventis CropScience Canada fournira des données additionnelles. Une fois que ces données auront été examinées, l'ARLA publiera un projet de décision réglementaire et sollicitera les commentaires des parties intéressées avant de rendre une décision réglementaire finale.

Table des matières

1.0 La matière active, ses propriétés et ses usages; classification proposée et projets d'étiquette 1
1.1 Description de la matière active et de la préparation qui la contient 1
1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active 2
1.3 Détails relatifs aux usages et autres renseignements 3
1.4 Classification et étiquetage 4
1.4.1 Triticonazole (de qualité technique) 4
1.4.2 Préparation commerciale (PC) Charter® (à 2,59 % de triticonazole de qualité technique) 4

2.0 Méthodes d'analyse 4
2.1 Méthodes d'analyse de la matière active telle quelle est obtenue 4
2.2 Méthode d'analyse de la formulation 4
2.3 Méthodes d'analyse des résidus 5
2.3.1 Méthodes d'analyse des résidus dans les végétaux et les produits végétaux 5
2.3.2 Méthodes d'analyse des résidus dans les aliments d'origine animale 6

3.0 Effets sur la santé humaine et animale 6
3.1 Résumé toxicologique intégré (annexe I) 6
3.2 Détermination de la dose journalière admissible (DJA) 9
3.3 Dose aiguë de référence (DAR) 10
3.3.1 Toxicité aiguë : femelles (13+) 10
3.3.2 Toxicité aiguë : ensemble de la population 11
3.4 Choix d'un effet toxicologique de référence 11
3.5 Effets sur la santé humaine et animale, associés à l'exposition au triticonazole . 13
3.5.1 Évaluation de l'exposition des personnes qui manutentionnent ces produits 13
3.5.2 Exposition occasionnelle 16
3.5.3 Exposition suivant le traitement 16

4.0 Sommaire intégré de la chimie des résidus dans ou sur les aliments (annexe II) 18

5.0 Comportement et devenir dans l'environnement 20
5.1 Sommaire du comportement et du devenir du triticonazole dans l'environnement 20
5.1.1 Transformation 20
5.1.2 Mobilité 21
5.1.3 Produits de transformation 21
5.2 Concentration prévue dans l'environnement (CPE) 21
5.2.1 Sol 21
5.2.2 Eau de surface 22

6.0 Effets sur des espèces non ciblées 22
6.1 Organismes terrestres 22
6.2 Évaluation du risque environnemental 22
6.3 Mesures d'atténuation 23
6.4 Exigences en matière de données environnementales qui n'ont pas été satisfaites 24
6.5 Références 24

7.0 Sommaire sur l'efficacité 24
7.1 Efficacité contre le charbon et la carie du blé, de l'orge et de l'avoine 24
7.2 Acquisition de la résistance aux fongicides 25
7.3 Conclusion 25

8.0 Conclusion générale 26
8.1 Modifications apportées à l'étiquette du Charter® 29
8.2 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques 30

9.0 Décision réglementaire 31

Liste des abréviations 33

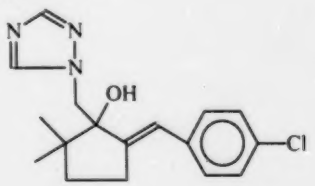
Annexe I Sommaire des études toxicologiques 35

Annexe II Sommaire des études sur la chimie des résidus dans les aliments 41

Annexe III 47

1.0 La matière active, ses propriétés et ses usages; classification proposée et projets d'étiquette

1.1 Description de la matière active et de la préparation qui la contient

Nom commun :	Triticonazole
Utilité :	fongicide
Nom chimique (Union internationale de chimie pure et appliquée) :	(±)(E)-5-(4-chlorobenzylidène)-2,2-diméthyl-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)cyclopentanol
Nom chimique (Chemical Abstracts Service) (CAS) :	5-[(4-chlorophenyl)methylene]-2,2-dimethyl-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)cyclopentanol
Numéro CAS :	131983-72-7
Formule moléculaire :	$C_{17}H_{20}ClN_3O$
Masse moléculaire :	317,82
Formule développée :	
Pureté nominale de la matière active m.a. :	92,5 %, valeur nominale
Nature des impuretés d'importance toxicologique, environnementale ou autre :	Le triticonazole de qualité technique ne renferme aucune impureté ou microcontaminant appartenant à la catégorie des substances de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST).

1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active

Tableau 1.1 Produit de qualité technique

Propriété	Résultat	Commentaires
Couleur et état physique	Poudre blanche à blanc crémeux	
Odeur	Aucune	
Plage des températures de fusion	140 °C. La matière active de qualité technique (MAQT) présente deux formes cristallines ayant des points de fusion respectifs de 137 °C et de 141 °C	
Plage des points d'ébullition	La MAQT commence à se décomposer à partir de 180 °C	
Densité	1,343 g/mL	
Pression de vapeur	$< 0,1 \times 10^{-5}$ Pa à 50 °C	Non volatil
Constante de la loi d'Henry à 20 °C	$< 3,8 \times 10^{-5}$ Pa·m^{-3}· mole^{-1}	Faible potentiel de volatilisation à partir du sol humide et de la surface de l'eau
Spectre d'absorption dans l'ultraviolet/ visible	λ_{max} à 212 et 263 nm. Pas d'absorbance passé 320 nm.	Indicatif d'un faible potentiel de phototransformation.
Solubilité dans l'eau à 20 °C	8,4 mg/L	Faible solubilité, indépendante du pH.
Solubilité dans des solvants organiques	Solvant — g/L Hexane — 0,12 Méthanol — 18,2 Acétone — 74,5 Toluène — 12,6 2-propanol — 7,6 Dichlorométhane — 191,0 Acétate d'éthyle — 48,6 *n*-octanol — 6,2	
Coefficient de partage *n*-octanol-eau (K_{ow})	Log K_{ow} = 3,29 à 20 °C (MAQT)	Potentiel de bioconcentration et de bioaccumulation.
Constante de dissociation	Ne se dissocie pas	Pas de groupement fonctionnel dissociable qu'on puisse voir à partir de la structure.

Propriété	Résultat	Commentaires
Stabilité (température, métal)	Stable Stabilité reconnue dans les conditions suivantes : 14 jours à 54 °C 30 jours à 50 °C 14 jours sous fort éclairement 1 an dans les conditions ambiantes 2 ans à l'obscurité	

Tableau 1.2 Préparation commerciale (fongicide Charter® pour le traitement des semences)

Propriétés	Résultats
Couleur	Rose foncé dense
Odeur	Non détectée
État physique	Liquide
Type de formulation	Suspension aqueuse
Garantie	Triticonazole, 25 g/L (nominal)
Contenant et description	Il devrait s'agir de contenants en polyéthylène non perméable ou en métal enduit de polyéthylène ayant une contenance de 1, 4, 10, 100 et 1000 L.
Densité	1,069 g/mL
pH	7,63
Action oxydante ou réductrice	Aucune réaction avec l'eau, l'hexane, le phosphate d'ammonium diacide ou le zinc. Légère réaction avec le permangante de potassium.
Stabilité à l'entreposage	Aucun changement après 1 an en conditions ambiantes ou 2 ans à l'obscurité
Explosivité	Le produit ne comporte aucun constituant et ne présente aucune propriété le rendant explosif.

1.3 Détails relatifs aux usages et autres renseignements

Le triticonazole est une nouvelle matière active de la classe des fongicides dits inhibiteurs de stérols. Il a été homologué en 1993 en Europe pour le traitement des semences de céréales, le Real, mais ne l'est pas encore aux É.-U. Il est transporté dans la plante et agit contre les organismes pathogènes par action systémique ou par contact.

Le Charter® est un produit servant au traitement fongicide des semences contenant 25 g/L de triticonazole, qui doit être appliqué aux céréales pour lutter contre le charbon nu et la carie du blé, contre le charbon nu de l'orge et le charbon nu et le charbon couvert de l'avoine. On doit l'appliquer à raison de 2,5 g matière active m.a./100 kg semences

dans les usines de traitement des semences ou au moyen de matériel de traitement à la ferme. Les semences traitées peuvent être entreposées jusqu'à 18 mois pourvu que le pouvoir de germination soit vérifié avant la plantation.

1.4 Classification et étiquetage

1.4.1 Triticonazole (de qualité technique)

Le triticonazole de qualité technique est peu toxique par la voie orale ou par la voie cutanée. Il est légèrement toxique par la voie respiratoire et il irrite très peu les yeux. Il n'irrite pas la peau et il n'est pas un sensibilisant cutané.

Le projet d'étiquette devrait porter les mentions suivantes, de manière à bien indiquer le danger d'intoxication aiguë par inhalation :

Panneau d'affichage principal :	« ATTENTION P[illegible]ISON ».
Panneau d'affichage secondaire :	« Nocif si inhalé. Eviter d'inhaler ou de respirer la poussière. »

1.4.2 Préparation commerciale (PC) Charter® (à 2,59 % de triticonazole de qualité technique)

Le Charter® exerce peu de toxicité aiguë par les voies orale, cutanée et respiratoire. Il irrite légèrement la peau et il irrite très peu les yeux. Il n'est pas un sensibilisant cutané. Aucune des matières inertes n'apparaît sur les listes des substances inertes toxicologiquement préoccupantes de l'EPA.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse de la matière active telle quelle est obtenue

Une méthode fondée sur la chromatographie liquide à haute performance (CLHP) a été appliquée à la détermination de la matière active et une méthode CLHP (similaire) a été appliquée à celle des principales impuretés structurellement apparentées (teneur $\geq$ 0,1 %) contenues dans le produit de qualité technique. Ces méthodes se sont révélées être suffisamment spécifiques et d'une bonne linéarité, et elles sont assez précises et assez exactes.

2.2 Méthode d'analyse de la formulation

Une méthode CLHP a été appliquée à la détermination de la matière active dans la formulation. Elle s'est révélée être suffisamment spécifique et d'une bonne linéarité, et elle est assez précise et assez exacte pour servir de méthode d'analyse pour le contrôle du respect de la Loi.

2.3 Méthodes d'analyse des résidus

2.3.1 Méthodes d'analyse des résidus dans les végétaux et les produits végétaux

À partir de l'étude sur le métabolisme dans le blé et l'orge d'automne et de printemps, le résidu préoccupant (RP) a été défini comme étant la substance initiale, soit le triticonazole.

2.3.1.1 Méthode de collecte des données

La méthode d'analyse mise au point pour la quantification des résidus de triticonazole dans les céréales comprend la chromatographie en phase gazeuse à détection thermionique (CG/DTI). Les limites de quantification (LQ) de la méthode sont de 0,01 ppm dans le grain et de 0,05 ppm dans la paille. Les écarts-types obtenus lors de la récupération subséquente au dopage d'échantillons à la LQ nous apprennent que la répétitivité est bonne. Des chromatogrammes représentatifs d'échantillons témoins n'ont révélé l'existence d'aucune interférence attribuable aux constituants des matrices, aux réactifs, aux solvants et à la verrerie.

	Matrice		
	grains d'orge	**paille d'orge**	**paille de blé**
LQ	0,01 ppm	0,05 ppm	0,05 ppm
Récupération moyenne (%) ± É.-T.	109 ± 10 (n = 6)	103 ± 18 (n = 6)	86 ± 11 (n = 5)

Une méthode d'analyse CG/SM (spectrométrie de masse) a été mise au point pour s'appliquer aux résidus de triticonazole et de ses métabolites hydroxy- (RPA 406341, RPA 404886 et RPA 406780) dans la paille de céréales et les plantes à l'état frais. La limite de détection (LD) et la LQ de chacun des analytes ont été estimées à 0,01 et à 0,06 ppm, respectivement. La réponse du discriminateur de masse paraît être linéaire à l'intérieur de la plage de 0 - 1 μg/mL (coefficient de corrélation non indiqué), mais ne semble pas l'être à l'intérieur de la plage de 1 - 10 μg/mL. La validation de la méthode a donné les valeurs suivantes :

Dopage (ppm)	**Récupération moyenne (%) dans du matériel frais**			
	Triticonazole	**RPA 406341**	**RPA 406780**	**RPA 404886**
0,04	27	61	98	70
0,08	44	82	101	99
0,2	23	61	86	175
Moyenne ± É.-T.	31 ± 11 (n = 3)	68 ± 12 (n = 3)	95 ± 8 (n = 3)	114 ± 54 (n = 3)

La faible récupération de triticonazole est le résultat de pertes apparentes subies tôt à l'étape de l'élution de la procédure de purification par extraction en phase solide. On aurait établi que ces pertes dépendraient de la présence d'acétone résiduel contenant de l'eau. Aucune de ces méthodes n'a été validée par un laboratoire indépendant. Par conséquent, l'Agence demande, comme condition d'homologation complète, le dépôt de validations interlaboratoires, pour établir la répétitivité des résultats obtenus grâce aux méthodes d'analyse par CG/DTI et CG/SM.

2.3.2 Méthodes d'analyse des résidus dans les aliments d'origine animale

À partir des études sur le métabolisme chez les vaches laitières et la volaille, le RP a été défini comme étant la substance initiale, soit le triticonazole.

Une méthode d'analyse par CG/DCE (détecteur à capture d'électrons) a été mise au point pour la détermination des résidus de triticonazole dans les tissus de boeuf et de volaille, dans les graisses, ainsi que dans le lait et les oeufs. La LQ s'élève à 0,01 ppm dans le lait et à 0,05 ppm dans les oeufs, les tissus de boeuf et de volaille ainsi que les graisses. Les chercheurs signalent que la réponse du détecteur à capture d'électrons est linéaire dans toutes les matrices animales. La validation de la méthode a montré que, lorsque le lait entier, les oeufs entiers, les tissus de boeuf et de volaille ainsi que les graisses sont dopés à égalité de la LQ et à 5× LQ, la récupération est bonne, soit entre 75 % et 109 %. Des chromatogrammes représentatifs d'échantillons témoins et d'échantillons dopés de tissus de boeuf et de volaille ainsi que de lait et d'oeufs ne révèlent pas d'interférence attribuable aux constituants des matrices co-extraits, aux réactifs, aux solvants et à la verrerie. La méthode semble être suffisamment spécifique et les résultats être suffisamment répétables. Elle n'a pas été validée par un laboratoire indépendant. Par conséquent, l'Agence demande, comme condition d'homologation complète, le dépôt d'une validation interlaboratoires de cette méthode d'analyse par CG/DCE.

	Matrice				
	Lait	**Oeufs**	**Tissus boeuf**	**Tissus volaille**	**Graisses**
LQ	0,01	0,05	0,05	0,05	0,05
Récupération moyenne (%) ± É.-T.	91 ± 6 (n = 6)	85 ±10 (n = 6)	97± 6 (n = 6)	97± 8 (n = 6)	106 ± 4 (n = 4)

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Résumé toxicologique intégré (annexe I)

Le triticonazole administré par voie orale à des rats est rapidement absorbé et métabolisé par hydrolyse. L'élimination se fait rapidement, principalement par les fèces et en partie par l'urine. Le triticonazole s'accumule de façon limitée dans les tissus, les concentrations les plus élevées étant observées au niveau du foie, des glandes surrénales,

du tissu adipeux, de la peau et du pelage. Le métabolisme est presque total, seulement des quantités à l'état de traces du composé initial subsistant dans les fèces. Sur le plan du métabolisme et de l'excrétion, il y a peu de différences entre les mâles et les femelles, qui sont d'ordre quantitatif plutôt que d'ordre qualitatif.

Le triticonazole de qualité technique exerce une faible toxicité aiguë par la voie orale et par la voie cutanée, et il exerce une légère toxicité aiguë par la voie respiratoire chez le rat. Il irrite très peu les yeux de lapin, n'irrite pas sa peau et n'est pas un sensibilisant cutané chez le cobaye. La principale impureté produite par la synthèse du triticonazole, soit le RPA 402570, exerce peu de toxicité aiguë chez le rat par la voie orale et par la voie cutanée. La préparation commerciale, le Charter®, exerce une faible toxicité aiguë par la voie orale et par la voie respiratoire chez le rat, et par la voie cutanée chez le lapin. Il irrite très peu les yeux de lapin, irrite légèrement sa peau et n'est pas un sensibilisant cutané chez le cobaye.

Dans le cadre d'études subchroniques et chroniques de toxicité par voie cutanée ou dans le régime alimentaire chez la souris, le rat et le chien, les chercheurs ont déterminé que le chien constitue l'espèce la plus sensible. Les effets toxiques se manifestent sous la forme de signes histopathologiques au niveau des corticosurrénales, de cataractes, d'effets sur la masse des testicules et de la prostate, ainsi que d'effets sur des paramètres de chimie clinique (cholestérol et albumine). Cependant, dans une étude sur le développement chez le lapin, dont les sujets avaient été exposés par gavage, les chercheurs ont observé une hausse importante de la mortalité après 7 à 9 jours de traitement. Cela indique que le lapin est beaucoup plus intoxiqué par le triticonazole que ne le sont le chien, le rat et la souris. De ces quatre espèces, le rat s'est révélé être le moins sensible aux effets toxiques de cette substance. Aucun signe de toxicité n'a été observé chez celui-ci après son exposition cutanée à la dose limite, soit 1000 mg/kg masse corporelle (m.c.) par jour.

Il semble que chez le rat, les effets toxiques soient cumulatifs, l'exposition à long terme produisant des effets pathologiques similaires, mais à des doses inférieures. Chez les trois espèces testées (souris, rat et chien), il n'y a pas de signe certain d'une sensibilité différente selon le sexe. Au terme de l'exposition à court terme du rat au triticonazole dans le régime alimentaire, les chercheurs ont toutefois observé, chez les mâles, des effets sur la m.c., sur les surrénales et sur le foie à une dose inférieure à celle où ces symptômes apparaissent chez les femelles.

Les surrénales et le foie sont les organes atteints chez la souris, le rat et le chien. Chez ces deux derniers, le triticonazole provoque des changements histopathologiques au niveau du cortex surrénalien après une exposition à court ou à long terme, tandis que chez la souris, la hausse de la masse des surrénales ne s'accompagne pas de changements histopathologiques correspondants. Chez les trois espèces, les effets sur le foie vont d'une variation de masse, de la teneur en enzymes au niveau des microsomes et(ou) de changements histopathologiques.

Le triticonazole ne s'est pas révélé être génotoxique ni oncogène chez la souris et la femelle du rat. À forte dose, les chercheurs ont observé des adénomes thyroïdiens chez les rats mâles. Mais ce sont des tumeurs bénignes, il n'y a eu de carcinome des cellules

folliculaires thyroïdiennes (malin) chez aucun des sujets, il n'y a eu aucun autre signe de toxicité au niveau thyroïdien dans cette étude, seulement les rats mâles ont été affectés, les chercheurs n'ont observé d'autres tumeurs attribuables au traitement ni chez les rats mâles ni chez les rats femelles, non plus que chez aucune autre espèce étudiée (souris, chien, lapin), et les études sur la génotoxicité ont toutes donné des résultats négatifs. Bref, on considère que les adénomes thyroïdiens observés chez les rats mâles uniquement sont très peu préoccupants en ce qui regarde la santé humaine puisqu'on sait très bien que les rongeurs sont plus sensibles physiologiquement aux perturbations de l'équilibre hormonal thyroïdien que l'humain.

Le triticonazole agit également sur les gonades du chien, du rat et de la souris. Les chercheurs ont observé des effets sur la masse des ovaires, des testicules et de la prostate, mais ne s'accompagnant pas d'effets histopathologiques correspondants, après l'exposition à court terme uniquement. Ils ont également constaté une baisse de la masse utérine chez le rat et la souris après l'exposition à court terme dans le régime alimentaire, des changements histopathologiques n'étant observés que chez le rat. Aucun effet sur les gonades n'a été signalé chez les rongeurs suite à l'exposition chronique dans le régime alimentaire. Toutefois, l'effet toxique potentiel du triticonazole sur les paramètres de la reproduction, tant chez les mâles que chez les femelles, est souligné dans l'étude sur la reproduction chez le rat, où sont observées des hausses de la masse des ovaires, la vacuolisation de cellules ovariennes, une baisse des indices d'accouplement et de fertilité, une diminution des portées et une baisse de l'indice des naissances vivantes. Aucune sensibilité en fonction de l'âge n'est ressortie, les effets sur les descendants (c.-à-d. baisse de l'indice de viabilité et de la m.c. des petits) n'étant observés qu'à des doses toxiques pour la mère chez le rat.

Le triticonazole n'est pas tératogène pour le rat ou le lapin. Malgré l'apparition d'anomalies squelettiques comme l'allongement de l'acromion et des côtes en surnombre sur les foetus de lapin et de rat, les chercheurs n'ont observé aucun signe de sensibilité en fonction de l'âge, les effets sur les descendants n'étant observés qu'à partir des doses toxiques pour la mère.

Suite à l'exposition à long terme de sujets, le triticonazole n'est pas neurotoxique chez le rat. Il ne s'est d'ailleurs pas manifesté d'anomalies sur le plan du développement du système nerveux lors des études sur la toxicité pour le développement chez le rat et le lapin. Aucun effet comportemental ou neurologique n'a été observé chez les descendants dans le cadre de l'étude sur la toxicité sur le plan de la reproduction qui portait sur deux générations. De plus, l'étude de 13 semaines sur la neurotoxicité subchronique chez le rat n'a révélé aucun effet dans le cadre de la batterie d'observations fonctionnelles (BOF) ou dans celui des épreuves d'activité motrice.

Les chercheurs ont observé la présence de cataractes et la dégénérescence du cristallin chez tous les mâles et trois femelles sur quatre dans une étude chez le chien sur l'exposition par voie orale pendant un an. Le mode d'action du triticonazole est l'inhibition de la déméthylation des stérols. C'est ainsi que l'effet apparent sur le cholestérol et les tissus et organes participant à la synthèse des stéroïdes peut être rapproché de l'inhibition de la synthèse du cholestérol. Un mécanisme postulé est comme

suit : l'inhibition de la HMG-CoA réductase, une cible des médicaments antihyperlipidémiants, peut être à l'origine de certains des effets oculaires observés dans cette étude. Cependant, l'absence de données mécanistes en plus de l'absence d'une relation structure-activité entre le triticonazole et des inhibiteurs connus de la HMG-CoA réductase rendent impossible la détermination d'un site d'action bien établi.

Il est toutefois possible qu'à de fortes doses, le triticonazole puisse exercer des effets endocriniens chez la souris, le rat et le chien. L'importante baisse des indices d'accouplement et de fertilité chez le rat observée à des doses élevées chez les parents F_1 pourrait constituer une indication de toxicité cumulative chez les sujets des deux sexes. Il pourrait exister une corrélation entre cette baisse et la hausse de la masse ovarienne ainsi que de la vacuolisation associée des cellules ovariennes chez les femelles, et la perturbation de la fonction endocrinienne des surrénales telle que révélée par la pathologie de ces glandes chez les sujets des deux sexes. La masse de ces glandes s'est abaissée chez les femelles de la F_0 comme de la F_1. L'examen histopathologique des surrénales des sujets des deux sexes montre que les effets sont plus accentués chez les femelles. Chez les mâles du chien, après une exposition pendant un an par voie orale au triticonazole, il existe une corrélation entre des altérations toxicologiquement significatives des testicules ainsi que la masse de la prostate, combinées aux effets histopathologiques sur le cortex des surrénales, et une baisse du cholestérol sérique signalée à la même dose. Cela donne à penser qu'il s'exerce un effet sur le métabolisme des stéroïdes. La perte de masse utérine a été observée chez le rat et chez la souris exposés à court terme par voie alimentaire. On signale également l'existence d'adénomes thyroïdiens chez les rats mâles exposés de façon chronique.

3.2 Détermination de la dose journalière admissible (DJA)

La DJA recommandée pour le triticonazole s'élève à 0,008 mg/kg m.c. par jour. L'étude de 52 semaines, avec une DSENO de 2,5 mg/kg m.c. par jour chez le chien, où la toxicité pour les organes atteints prenait la forme de la vacuolisation de cellules du cortex surrénalien, la baisse des concentrations de cholestérol et d'albumine, un changement dans la masse des testicules et de la prostate à partir de 25 mg/kg m.c. par jour et la formation de cataractes à 25 mg/kg m.c. par jour, constitue l'étude la plus appropriée au choix de valeurs toxicologiques de référence correspondant à l'exposition chronique par voie alimentaire. On juge que l'application d'un facteur de sécurité additionnel de 3× (s'ajoutant au facteur usuel de 100× pour tenir compte des variations intra- et interspécifiques) est nécessaire à cause des effets observés sur la performance reproductive (du rat), de la toxicité pour les gonades (chien et rat; testicules, prostate, ovaires, utérus) et de la toxicité pour les petits (rat). Faute de tout signe de sensibilité liée à l'âge, un facteur de sécurité (FS) de 300× est appliqué comme suit à la DSENO :

$$\text{DJA} = \frac{\text{DSEO}}{\text{FS}} = \frac{2{,}5 \text{ mg/kg m.c./jour}}{300} = 0{,}008 \text{ mg/kg m.c.par jour}$$

Cette DJA de 0,008 mg/kg m.c. par jour confère une marge de sécurité (MS) de :

- 6750 pour la performance reproductive et la toxicité pour les descendants (DSENO = 54 mg/kg m.c. par jour);
- 3675 pour l'apparition d'adénomes des cellules folliculaires thyroïdiennes chez les rats mâles soumis à une exposition chronique au triticonazole par voie alimentaire (DSENO = 29,4 mg/kg m.c. par jour chez les mâles);
- 3125 pour la formation de cataractes dans l'étude d'un an chez le chien (DSENO = 25 mg/kg m.c. par jour);
- 625 pour la toxicité sur le plan du développement (allongement de l'acromion chez les foetus de lapin, DSENO = 5 mg/kg m.c. par jour).

3.3 Dose aiguë de référence (DAR)

3.3.1 Toxicité aiguë : femelles (13+)

Compte tenu de la fréquence accrue d'anomalies squelettiques, c.-à-d. l'allongement de l'acromion, le retard de l'ossification des métacarpes et des phalanges (lapin) et l'apparition de côtes supplémentaires (rat) observés dans le cadre des études sur la tératogénécité du triticonazole (effets observés à des doses toxiques pour la mère), on juge nécessaire d'avoir recours à une DAR pour la sous-population des femmes (13+ ans). La DAR recommandée se chiffre à 0,017 mg/kg m.c. par jour si on prend la plus faible DSENO pour le développement, soit 5 mg/kg m.c. par jour dans l'étude sur la tératogénécité chez le lapin, et si on applique un facteur d'incertitude de 300.

On juge que l'application d'un facteur de sécurité additionnel de 3× (s'ajoutant au facteur usuel de 100× pour tenir compte des variations intra- et interspécifiques) est nécessaire pour les raisons suivantes :

- De possibles perturbations hormonales se produisant au cours de l'organogénèse et donnant lieu à des anomalies squelettiques, bien qu'aucun dosage hormonal ait été réalisé dans aucune de ces études.
- Apparition d'anomalies squelettiques à des doses auxquelles une toxicité minime est observée chez la mère.
- Absence de renseignements permettant de déterminer si les anomalies squelettiques constituent ou non un phénomène transitoire ou si elles persistent au cours du passage du petit à l'adulte.

3.3.2 Toxicité aiguë : ensemble de la population

Étant donné la faible toxicité aiguë du triticonazole suite à l'exposition par les voies orale, cutanée ou respiratoire, il n'est pas nécessaire de proposer l'adoption d'une dose de référence aiguë qui s'appliquerait à l'ensemble de la population.

3.4 Choix d'un effet toxicologique de référence

On a eu accès à un ensemble complet et acceptable de données toxicologiques pour l'évaluation de la nouvelle matière active, le triticonazole.

- Le triticonazole est peu toxique pour le rat par voie cutanée. Aucune toxicité systémique d'importance n'est observée à la dose limite de 2000 mg/kg m.c. Dans une étude à court terme (23 jours) sur la toxicité cutanée chez le rat, les chercheurs n'ont observé aucun signe de toxicité à la dose limite de 1000 mg/kg m.c. par jour. Dans cette étude, une gamme complète de paramètres a été étudiée, notamment les signes cliniques, le gain de masse corporelle, les paramètres hématologiques et de chimie clinique ainsi que la macropathologie et la micropathologie.

- Les chercheurs ont montré que le triticonazole est métabolisé et excrété rapidement et extensivement chez le rat, et rien n'indique qu'il se produit une bioaccumulation chez des sujets soumis à une exposition répétée par voie orale.

- La courbe dose-réponse décrivant la toxicité du triticonazole est bien définie chez plusieurs espèces (souris, rat, chien) dont des sujets ont été soumis à une administration orale chronique et subchronique du produit. Il n'existe pas de signe net d'une sensibilité liée au sexe.

- Dans le cadre des études chroniques et subchroniques d'exposition par la voie orale, les effets d'importance toxicologique observés sont l'histopathologie du cortex surrénalien chez le rat et le chien, l'altération des valeurs prises par les paramètres de chimie clinique (baisse de concentration du cholestérol et de l'albumine) et la formation de cataractes chez le chien ainsi que l'apparition d'effets hépatiques chez le rat et la souris.

- Dans le cadre des études chroniques et subchroniques d'exposition par la voie orale ou alimentaire chez la souris, le rat et le chien, les chercheurs ont déterminé que le chien constitue l'espèce la plus sensible. De toutes les espèces testées, le rat semble être le moins sensible aux effets toxiques du triticonazole.

- L'exposition orale subchronique a produit une gamme semblable d'effets chez le rat et le chien à des doses effectives comparables. Les études sur la toxicité chronique révèlent des effets toxicologiques qualitativement similaires et ce sont les mêmes organes que ceux des études sur la toxicité subchronique qui sont atteints. Toutefois, les effets toxiques semblent être cumulatifs chez le rat, chez qui l'exposition à long terme a produit des effets à des doses inférieures. Dans les

études sur la reproduction, les effets toxiques sont cumulatifs, davantage de ceux-ci étant observés chez les sujets de la deuxième génération. Le triticonazole ne cause pas de tumeurs chez la souris ou la femelle du rat. Il n'est pas, non plus, mutagène ni clastogène.

- L'action tumorigène thyroïdienne a été observée chez les rats mâles (tumeurs bénignes) à des doses ≥204 mg/kg m.c. par jour, la DSENO se chiffrant à 29,4 mg/kg m.c. par jour. Une approche fondée sur une marge d'exposition (ME) à la limite a été appliquée. Le mécanisme de formation des tumeurs est compatible avec un processus mitogénétique non génotoxique par lequel la toxicité au niveau thyroïdien (hypertrophie des cellules folliculaires) pourrait constituer le déterminant critique pour la formation d'adénomes des cellules folliculaires thyroïdiennes.

- À doses élevées, le triticonazole exerce des effets toxiques sur le plan de la reproduction, notamment sur la performance reproductive du rat, sur les gonades du rat et du chien ainsi que sur la masse corporelle et la mortalité des petits du rat. Il n'est pas tératogène et, dans les études sur la toxicité sur le développement chez le rat et le lapin, les chercheurs n'ont pas observé de sensibilité accrue des foetus in utero au triticonazole. Cette substance n'est pas neurotoxique.

- L'exposition des personnes qui appliquent le produit aux semences et des manutentionnaires de semences serait de courte durée (2 ou 3 jours à quelques semaines par an). Elle se ferait surtout par la voie cutanée (environ 90 à 95 % de l'exposition). C'est pourquoi l'étude subchronique, de 23 jours, sur la toxicité par voie cutanée chez le rat a été considérée comme étant la plus appropriée au choix des valeurs limites de toxicité. Toute une gamme de paramètres a été étudiée, notamment les signes cliniques, le gain de masse corporelle, les paramètres hématologiques et de chimie clinique ainsi que la macropathologie et la micropathologie.

- L'exposition des personnes qui traitent les semences dans les usines serait de durée intermédiaire (1 à 6 mois au cours d'une année, mais principalement en février et en mai). Elle se ferait principalement par la voie cutanée (environ 99 %). On a jugé qu'il faut une durée d'exposition supérieure à celle de l'étude de 23 jours sur la toxicité par voie cutanée puisque les chercheurs ont observé une hausse de la toxicité chez le rat à mesure que l'exposition se prolonge. L'étude d'un an chez le chien (DSENO = 2,5 mg/kg m.c. par jour) a été considérée comme étant la plus appropriée, le chien s'étant révélé être l'espèce la plus sensible et la toxicité se manifestant par l'histopathologie du cortex des surrénales, par la formation de cataractes, par des effets sur la masse des testicules et de la prostate, ainsi que par des effets sur les paramètres de chimie clinique (cholestérol et albumine).

- Une ME de 300 est recommandée (10× pour tenir compte des variations intraspécifiques et 10× pour tenir compte des variations interspécifiques, en plus d'un facteur de 3× pour les effets sur la performance reproductrice du rat/la toxicité pour les organes reproducteurs (testicules, prostate, ovaires, utérus) et la toxicité pour les organes.

3.5 Effets sur la santé humaine et animale, associés à l'exposition au triticonazole

3.5.1 Évaluation de l'exposition des personnes qui manutentionnent ces produits

Le Charter® est un nouveau traitement fongicide des semences employé dans la lutte contre différentes maladies du blé, de l'avoine et de l'orge transmises par les semences. Il contient 25 g/L de la matière active, le triticonazole. Il est proposé de l'utiliser dans les dispositifs de traitement des semences en usine ou à la ferme. La dose proposée est de 5 g m.a./100 kg semences (50 mg m.a./kg semences). Cependant, l'examen de l'efficacité du produit porte à recommander l'emploi de seulement la moitié de cette dose (25 mg m.a./kg semences). Aucun mélange n'est requis, le Charter® étant un produit directement utilisable. La quantité de matière active manutentionnée en une journée dépend de celle de la semence traitée, et elle diffère selon que le traitement est industriel ou se fait à la ferme. La quantité de semences traitées dépend de l'importance des installations et du type de semences traitées.

Dans les installations commerciales, une à trois personnes participeraient normalement au traitement des semences. Le chargement mécanique et à la main du produit chimique et des semences dans des tarières de mélange, la surveillance du matériel servant à l'application, l'ensachage, la couture des sacs remplis, le transfert des sacs sur des palettes, le chargement en vrac des semences traitées sur les camions ou le matériel de semis, et le nettoyage de l'aire et du matériel de traitement ainsi que des trémies de stockage sont des tâches typiques. Une même personne ou différentes personnes peuvent effectuer toutes ces tâches ou seulement certaines d'entre elles. Pour l'application du produit, on emploie ordinairement un dispositif fermé, étalonné de distribution du produit dans une tarière pour le mélange avec les semences. Le chargement du produit peut se faire par versement à l'air libre ou par un système mécanique fermé. La tarière et le matériel de traitement sont nettoyés tous les jours. Cette opération est nécessaire avant de passer au traitement d'un type différent de semences. Ordinairement, une usine canadienne de traitement des semences parvient à traiter environ 46 000 kg de semences par jour, mais la plage s'étend de 3000 à 200 000 kg. Si on prend la moitié de la dose proposée, environ 1,2 kg m.a. sera ordinairement manutentionné au cours d'une journée. Dans les usines, le traitement peut être quotidien comme se faire selon la demande de semences traitées. Le traitement commercial des semences s'étale sur plusieurs mois (1 à 6), la majeure partie des semences étant traitée entre février et mai.

Le traitement des semences à la ferme requiert généralement une personne, et il se fait une fois par année. Les semences sont traitées à mesure, selon les besoins, pendant les semis. Il faut environ 110 kg semences/ha pour le blé, l'avoine et l'orge. On peut ensemencer environ 80 ha de blé par jour. Donc, environ 8800 kg de semences sont traités par jour, ce qui correspond à 0,22 kg m.a. manutentionné par jour si on prend la

dose de 25 mg m.a./kg semences. Quant à l'avoine et à l'orge, une moindre superficie est ensemencée par jour, par conséquent, moins de la matière active est manutentionnée par jour. Ordinairement, le traitement des semences à la ferme durerait de quelques jours à quelques semaines au printemps, juste avant ou pendant les semis. À la ferme, les semences peuvent être traitées et semées de différentes façons, notamment par écoulement gravitaire ou au moyen d'un matériel de traitement du type brumisateur ou encore au moyen d'un semoir pneumatique permettant le traitement à mesure des semences. Dans de rares cas, de petits exploitants peuvent mélanger le produit aux semences à la main, au moyen d'une palette, dans une trémie ou un fût. L'exposition est possible au moment du chargement du produit, pendant la manutention des semences traitées (p. ex., égaliser la surface des semences dans de petites trémies) ou au cours du nettoyage et de l'entretien du matériel.

Les données sur l'absorption cutanée ont été fournies pour rendre possible une estimation de la pénétration cutanée potentielle du triticonazole. Les chercheurs ont administré à des rats Sprague-Dawley des doses nominales de 0,15 et de 3,0 mg ^{14}C-triticonazole/cm^2. Ils ont mesuré l'absorption jusqu'à 72 heure (h) post-traitement. Quatre animaux par groupe et par dose ont été exposés. Des sacrifices ont été pratiqués à 8, 24 et 72 h après le traitement. La partie traitée de la peau de tous les animaux a été lavée au bout de 8 h. Les valeurs moyennes d'absorption cutanée se lisent comme suit : absorption de 56,38 % après 8 h, de 41,97 % après 24 h, de 35,84 % après 72 h avec la faible dose, et de 14,79 % après 8 h, de 7,41 % après 24 h et de 9,81 % après 72 h avec la forte dose. On recommande d'employer le taux d'absorption de 42 % après 24 h avec la faible dose pour ce scénario d'utilisation puisqu'on s'attend à ce que l'exposition soit d'une journée lorsqu'elle se produit. Le lavage après 8 h permet de simuler la douche à la fin de la journée de travail.

Le demandeur a présenté une étude de dosimétrie passive dans une usine de traitement des semences comme étude de remplacement d'une estimation de l'exposition lors du traitement de semences dans des installations commerciales. Cette étude portait sur deux formulations de carbathiine, soit le Vitaflo-280 et le Vitavax Single, toutes deux homologuées pour emploi sur des semences au Canada. L'étude s'est déroulée dans deux usines au Canada, soit des installations de traitement et d'ensachage de la formulation Vitaflo 280, et une usine de traitement en vrac des semences ave la formulation Vitavax Single. Au cours des périodes de surveillance, des semences de blé, d'orge, d'avoine et de pois ont été traitées aux doses recommandées de Vitavax et de Vitaflo (613 et 417 mg m.a./kg semences, respectivement), des doses beaucoup plus élevées (8 à 12 fois) que celle recommandée avec le Charter® (50 mg m.a./kg semences). L'exposition moyenne globale (cutanée et respiratoire) au deux emplacements s'élève à 1514,6 μg/kg m.a. (É.-T. de 2981,2). Les écarts-types très importants font ressortir les profondes différences, en termes de potentiel d'exposition, entre les installations. Les mains ont reçu 86 % de la dose cutanée totale et les voies respiratoires n'ont reçu que 1 % de la dose totale. Les travailleurs le plus exposés sont ceux qui étaient en contact direct avec les semences traitées, soit durant le nettoyage, soit en pénétrant dans les aires d'entreposage ou de transfert où se trouvaient des semences traitées. La petitesse de l'échantillonnage humain à chaque endroit et les problèmes éprouvés pour obtenir des résultats de récupération sur place constituent des limites de l'étude.

En combinant les valeurs obtenues dans l'étude de remplacement, en μg/kg m.a., et la quantité de triticonazole manutentionnée chaque jour, on parvient, par extrapolation, à une exposition au triticonazole de 1,76 mg/jour (plage de 0,24-10,06). Supposons qu'une personne pèse 70 kg, l'exposition quotidienne potentielle devient 0,025 mg/kg m.c. par jour. En tenant compte du pourcentage d'absorption cutanée de 42 %, on chiffre à 0,01 mg/kg m.c. par jour la dose absorbée quotidiennement lors du traitement commercial des semences.

Une évaluation fondée sur la version 1.1 de la PHED a été présentée en vue de quantifier l'exposition au triticonazole lors du traitement des semences au Charter® à la ferme. La PHED est une base de données contenant des données générales de dosimétrie passive applicables aux personnes qui mélangent, qui transvasent et qui appliquent les produits antiparasitaires. Il simplifie l'obtention d'estimations de l'exposition en fonction de scénarios déterminés. Cette évaluation selon la PHED est conforme aux lignes directrices de l'Accord de libre-échange nord-américain sur l'emploi et la présentation de données tirées de la PHED. Les sous-ensembles utilisés de la PHED se comparent bien au profil d'emploi et à la formulation proposés. Ils sont donc acceptables à titre de données de remplacement pour l'estimation de l'exposition au triticonazole pendant le traitement à la ferme des semences. L'estimation dérivée de la PHED prend comme hypothèse que le travailleur porte une couche de vêtements (p. ex., chemise à manches longues, pantalon) et des gants pour mélanger et transvaser le Charter®. Comme équipement de protection personnelle, l'étiquette recommande le port de la combinaison et de gants pour les travailleurs qui manutentionnent le Charter® ou les semences traitées. Comme l'application aux semences se fait au moyen d'un dispositif étalonné, en bonne partie fermé, calibré de distribution du produit, on s'attend à ce que l'exposition associée à l'application aux semences soit négligeable. Sur la foi de ces données, on estime à 0,15 μg m.a./kg m.c. par jour l'exposition potentielle d'un producteur agricole de 70 kg qui transvase 0,22 kg par jour de triticonazole afin de traiter 8800 kg de semences de blé au moyen de matériel fermé d'application du produit aux semences. En tenant compte du pourcentage d'absorption cutanée de 42 %, on chiffre à 0,07 μg m.a./kg m.c. par jour la dose absorbée. La voie cutanée est la principale voie d'exposition. Les voies respiratoires ne comptent que pour 4,5 %. Selon une évaluation qualitative, il se produira une exposition additionnelle associée à d'autres activités ayant trait au semis. Mais elle sera sans doute moins intense que celle associée à la manutention et au transvasement du Charter®. L'exposition associée au traitement de semences d'autres cultures (orge et avoine) serait identique ou légèrement inférieure, du fait que de moindres quantités seraient traitées.

Le tableau 3.1 donne l'exposition au triticonazole et les ME s'appliquent à des travailleurs qui traitent commercialement les semences et des personnes qui les traitent à la ferme. Toutes les estimations de l'exposition sont calculées en prenant comme hypothèse que les personnes portent une seule couche de vêtements et qu'elles portent des gants au besoin.

La ME s'appliquant aux personnes traitant les semences à la ferme est supérieure à 5×10^6. On considère qu'elle est adéquate. L'étude de 23 jours sur l'exposition cutanée chez le rat, avec une DSENO de 1000 mg/kg m.c., a servi à l'estimation du risque associé

à ces scénarios d'exposition car elle est de la bonne durée et que la voie d'exposition est la bonne. Cependant, le rat constitue l'espèce la moins sensible. On pense toutefois que les ME supérieures à 1000 devraient conférer une protection suffisante même si c'est l'espèce la moins sensible (rat) qui sert de modèle pour la toxicité.

La ME s'appliquant aux travailleurs qui traitent commercialement les semences s'élève à 250. Une ME de 300 est visée à cause de la toxicité pour le système reproducteur. On juge que l'étude de 23 jours sur l'exposition cutanée chez le rat, appliquée à l'évaluation du risque chez les personnes traitant les semences à la ferme et ceux qui les manutentionnent, est de trop courte durée pour ce scénario-ci d'exposition. C'est pourquoi l'étude toxicologique retenue est celle d'un an chez le chien, avec une DSENO de 2,5 mg/kg m.c. et d'où est tirée la ME de 250. Faute d'une étude sur la toxicité par voie cutanée d'une durée adéquate, cette étude a été choisie parce que le chien constitue l'espèce la plus sensible. Cependant, elle conduit à une DSENO, pour l'évaluation du risque, assez prudente puisque le composé y est administré par voie orale (des capsules) pendant un an. Ce scénario d'exposition diffère considérablement de celui d'une exposition par voie cutanée à laquelle seraient soumis les travailleurs qui traitent commercialement les semences. Dans cette étude, le SENO se chiffre à 25 mg/kg m.c. Les critères retenus sont l'histopathologie au niveau du cortex des surrénales et des changements dans les valeurs prises par des paramètres de chimie clinique. De manière réaliste, la ME fondée sur le SENO de cette étude tomberait dans la plage de 250 à 2500. Une DSENO par voie orale ayant été utilisée dans l'estimation du risque, on a appliqué un facteur de correction de 42 % à cette estimation pour tenir compte du fait que l'absorption se fait par voie cutanée. Cette valeur est prudente puisque l'exposition cutanée au triticonazole est attribuable en bonne partie à la poussière des semences traitées et que l'absorption cutanée de la matière active adhérant à la poussière doit être inférieure à celle obtenue dans l'étude sur l'absorption cutanée. Bref, on considère que la ME de 250 est adéquate.

3.5.2 Exposition occasionnelle

Compte tenu des scénarios commerciaux et agricoles d'utilisation proposés, l'exposition occasionnelle de personnes et le risque devraient être minimes.

3.5.3 Exposition suivant le traitement

Il peut se produire une exposition suivant le traitement lorsque les semences traitées sont manutentionnées. En vue de l'ensemencement, celles-ci sont versées dans les trémies des semoirs à la main (sacs plus petits de semences traitées) ou mécaniquement, soit au moyen de tarières ou de chariots élévateurs à fourches (sacs plus gros ou contenants de semences en vrac). Le risque d'exposition le plus grand est obtenu lors du chargement des semences dans les trémies des semoirs et lorsque les semences sont égalisées à la main. Lorsqu'elles sont transférées dans une trémie, il y a très peu de contact possible avec les semences traitées. Ordinairement, les semis prennent quelques jours à quelques semaines au printemps. Cela dépend de la culture et de la superficie à ensemencer. Donc, l'exposition au triticonazole par manutention des semences traitées ne durerait que quelques jours à quelques semaines chaque année. Il faut environ 110 kg semences/ha

pour le blé, l'avoine et l'orge. On peut ensemencer environ 80 ha de blé par jour. Donc, environ 8800 kg de semences sont semées par jour, ce qui correspond à 0,22 kg m.a. manutentionné indirectement par jour si on prend la dose de 25 mg m.a./kg semences. Quant à l'avoine et à l'orge, une moindre superficie est ensemencée par jour.

Le demandeur a présenté deux études de remplacement, de dosimétrie passive, pour l'estimation de l'exposition au triticonazole au moment de l'ensemencement avec des semences traitées au Charter®. Dans une des études, réalisée en France, on employait des semences de blé d'automne traitées avec un produit à l'essai contenant un marqueur de l'exposition. L'estimation de l'exposition potentielle au triticonazole des travailleurs qui manutentionnent des semences traitées à l'ensemencement se chiffre à 0,13 mg/kg m.c. par jour. Cela avec l'hypothèse d'un travailleur de 70 kg qui manutentionne 8800 kg de semences traitées au triticonazole à raison de 25 mg m.a./kg semences. Avec un facteur de correction de 42 % appliqué à cette estimation pour l'absorption cutanée, la dose absorbée s'élève à 0,06 mg/kg m.c. par jour. Les mains ont reçu 91 % de la dose potentielle, et les voies respiratoires n'en ont reçu que 1 %. L'estimation de l'exposition au triticonazole a été obtenue par extrapolation à partir d'une valeur d'exposition de remplacement s'élevant à 42,29 mg/kg m.a. manutentionnée. Le nombre limité de résultats ponctuels, le faible nombre d'échantillons d'assurance de la qualité/contrôle de la qualité et le peu de renseignements sur la formulation utilisée constituent des limites de l'étude.

Une autre étude de remplacement a aussi été présentée pour estimer l'exposition au triticonazole au moment de l'ensemencement avec des semences traitées. Celle-ci a été réalisée au Royaume-Uni en octobre 1993, et elle a été examinée antérieurement. Des semences traitées au Baytan ont été employées et le triadiménol a été la matière active surveillée durant cette étude. L'exposition normalisée, tirée de cette étude se chiffre à 12,8 mg m.a./kg m.a. manutentionnée, ce qui conduit à une estimation par extrapolation de l'exposition potentielle au triticonazole se chiffrant à 0,04 mg m.a./kg m.c. par jour dans le cas d'un travailleur de 70 kg qui manutentionne 8800 kg de semences traitées au triticonazole à raison de 25 mg m.a./kg semences. Avec un facteur de correction de 42 % appliqué à cette estimation pour l'absorption cutanée, la dose absorbée s'élève à 0,02 mg/kg m.c. par jour. L'exposition cutanée compte pour 98 % de l'exposition potentielle totale.

Malgré certaines limites, on a considéré qu'ensemble, les deux études étaient adéquates pour estimer l'exposition potentielle. La moyenne des valeurs d'exposition obtenues à partir de ces deux études est de 0,09 mg/kg m.c. par jour pour l'exposition potentielle et de 0,04 mg/kg m.c. par jour pour la dose absorbée.

Le tableau 3.1 donne l'exposition au triticonazole et les ME de travailleurs qui manutentionnent les semences traitées. L'estimation de l'exposition est calculée en prenant comme hypothèse que les personnes portent une seule couche de vêtements et qu'elles portent des gants au besoin. La ME des manutentionnaires est supérieure à 11 000. Elle est jugée être adéquate. L'étude de 23 jours sur l'exposition cutanée chez le rat, avec une DSENO de 1000 mg/kg m.c., a servi à l'estimation du risque associé à ces scénarios d'exposition car elle est de la bonne durée et que la voie d'exposition est la

bonne. Cependant, le rat constitue l'espèce la moins sensible. On pense toutefois que les ME supérieures à 1000 devraient conférer une protection suffisante même si c'est l'espèce la moins sensible (rat) qui sert de modèle pour la toxicité.

Tableau 3.1 Estimations de l'exposition et ME résultantes

Scénario d'exposition	DSENO (mg/kg m.c. par jour)	Exposition (mg/kg m.c. par jour)	ME
Traitement commercial	2,5	0,01	250
Traitement à la ferme	1000	0,0002	5×10^6
Manutention de semences traitées	1000	0,09	11 000

Les ME associées au triticonazole sont acceptables dans le cas des personnes qui appliquent le produit aux semences et des manutentionnaires de semences lorsque la dose appliquée ne dépasse pas 25 mg m.a./kg semences. À noter cependant que si la dose devait être augmentée, il faudrait présenter une étude additionnelle de 90 jours sur la toxicité par voie cutanée chez le lapin afin d'obtenir une estimation plus raffinée des risques chez travailleurs qui traitent commercialement les semences, la ME devenant inacceptable pour cet usage parce que les sujets se trouveraient être davantage exposés. L'étiquette du Charter® devrait spécifier le port de l'équipement de protection personnelle suivant :

- « Porter des gants et une combinaison résistant aux produits chimiques faits d'un tissu laminé, non tissé ou composite. »
- « Porter un respirateur à filtrage des poussières approuvé par le NIOSH pour le nettoyage et la manutention du Charter®, ou encore si l'aire de travail est mal aérée. »

4.0 Sommaire intégré de la chimie des résidus dans ou sur les aliments (annexe II)

Les études sur le métabolisme chez les végétaux paraissent indiquer que le ^{14}C-triticonazole est rapidement métabolisé jusqu'à former divers composés hydroxylés qui semblent eux-mêmes être subséquemment incorporés dans d'autres produits qui se forment naturellement.

L'étude avec rotation culturale en milieu clos révèle que la concentration des résidus de triticonazole est très faible (< 0,05 ppm) dans toutes les fractions provenant des cultures d'assolement (radis, laitue frisée et blé) plantées dans un sol traité au triticonazole à la dose de 285,9 g m.a./ha et laissé en repos pendant un mois, cinq mois et un an. Il semble

peu probable que les résidus de triticonazole et de ses métabolites dans le sol seront transportés par translocation et pourront s'accumuler dans les tissus de cultures d'assolement.

Pour l'étude de stabilité pendant l'entreposage au congélateur, des échantillons témoins de grains de maïs sucré, de grains de blé d'automne et de paille de blé d'automne ont été dopés au triticonazole aux concentrations de 0,01, 0,01 et 0,05 ppm, respectivement, et conservés à -20 °C pendant 0, 3, 6 et 12 mois. L'étude montre que les résidus de triticonazole sont stables pendant 12 mois.

Les études sur le métabolisme dans les tissus du bétail et de la volaille montrent que, suite à l'administration du ^{14}C-triticonazole par voie orale, celui-ci est absorbé et éliminé rapidement et assez bien (principalement dans les fèces) et qu'il s'accumule très peu dans les tissus, le lait et les oeufs. Le triticonazole semble être métabolisé rapidement en divers composés hydroxylés qui semblent eux-mêmes être subséquemment incorporés dans d'autres produits qui se forment naturellement. Ces études sur le métabolisme chez le bétail sont adéquates en ce qui a trait à cette demande d'homologation concernant le traitement des semences (céréales).

Le demandeur n'a fourni aucun renseignement sur la stabilité au congélateur de ce produit dans des matrices animales.

Selon les résultats des essais supervisés sur les résidus, la concentration des résidus de triticonazole dans les aliments du bétail (fourrage, foin et paille) est comprise entre 0,1 et 0,2 ppm lorsque les semence sont traitées selon le mode d'emploi proposé au Canada. En prenant les fardeaux alimentaires théoriques, maximaux de triticonazole chez la volaille, le boeuf de boucherie et la vache laitière qui sont prévus, et en l'absence de résidus quantifiables de triticonazole ou de tout composé d'importance toxicologique dans les oeufs, le lait, la viande et les sous-produits de viande, comme cela a été établi par les études sur le métabolisme chez la volaille et les vaches laitières, la LMR doit être fixée à 0,01 ppm dans le lait et à 0,05 ppm dans les oeufs, la viande et les sous-produits de viande de la volaille, des bovidés, des chevaux, des porcs, des chèvres et des moutons de manière à tenir compte des résidus possibles de triticonazole.

Les essais supervisés au champ, au Canada, montrent que la concentration des résidus de triticonazole dans les grains de céréales (blé, orge, avoine) ne dépasse pas la LQ de la méthode (0,01 ppm) lorsque les semences sont traitées avec une formulation en suspension aqueuse de triticonazole à des doses comprises entre 10 et 35 g m.a./100 kg semences (4-14 fois les bonnes pratiques agricoles (BPA) au Canada) et que la récolte est faite entre 77 et 116 jours après la levée. Par conséquent, une LMR de 0,01 ppm devrait être établie de manière à tenir compte des résidus possibles de triticonazole sur les grains de céréales (blé, orge, avoine).

Le triticonazole devant être appliqué aux semences, aucune étude sur la baisse progressive de concentration des résidus n'est requise. Celle-ci étant inférieure à la LQ (< 0,01 ppm) sur les grains de céréales traités à 14 fois la dose proposée au Canada, il n'est pas nécessaire de présenter une étude sur la transformation.

Quant à l'évaluation du risque alimentaire chronique, on voit que la DJP correspond à 3 et à 7 % de la dose journalière admissible (DJA = 0,008 mg/kg m.c. par jour) pour l'ensemble de la population et pour les enfants de 1 à 6 ans, respectivement. L'estimation du risque alimentaire aigu, réalisée en fonction des femmes en âge de procréation (femmes de 13+ ans, enceintes ou qui allaitent) révèle que la DJP correspond à 2 % (95^{e} percentile) de la DAR (DAR = 0,017 mg/kg m.c. par jour).

Par conséquent, l'usage proposé au Canada du triticonazole sur les céréales (blé, orge, avoine) n'est pas à l'origine d'un risque alimentaire inacceptable pour la santé (tant l'eau que les aliments), peu importe la sous-population considérée, à l'inclusion des nourrissons, des enfants et des adultes.

Cette matière active étant un nouveau composé chimique, il n'existe pas de LMR au Canada qui s'y applique. Les données canadiennes sur les résidus montrent qu'il est peu probable que les résidus de triticonazole excèdent 0,01 ppm lorsque les grains de céréales (blé, orge, avoine) sont traités conformément au profil d'emploi proposé au Canada. Il faut donc établir une LMR de 0,01 ppm de manière à tenir compte des résidus possibles de triticonazole dans les grains de céréales (blé, orge, avoine). On ne pense pas que la concentration des résidus de triticonazole qui pourraient se trouver dans le lait, les oeufs, la viande et les sous-produits de viande suite à l'alimentation du bétail et de la volaille avec du fourrage, du foin, de la paille ou du grain, puisse dépasser la LQ de la méthode, soit 0,01 ppm dans le lait et 0,05 ppm dans les matrices animales. Par conséquent, on a établi des LMR de 0,1 ppm pour le lait et de 0,05 ppm pour les oeufs, la viande et les sous-produits de viande de la volaille, des bovidés, des chevaux, des porcs, des chèvres et des moutons de manière à tenir compte des résidus possibles de triticonazole. Le demandeur doit présenter les résultats d'une validation interlaboratoires des méthodes de CG/DTI et de CG/SM, ainsi qu'une étude sur la stabilité au congélateur dans des matrices de tissus animaux pour que l'Agence accorde une homologation complète pour le triticonazole et le Charter®.

Il n'existe présentement aucune LMR (« tolerance ») américaine ou aucune limite Codex (CXL) concernant le triticonazole dans ou sur les denrées végétales ou animales.

5.0 Comportement et devenir dans l'environnement

5.1 Sommaire du comportement et du devenir du triticonazole dans l'environnement

5.1.1 Transformation

L'hydrolyse et la photolyse ne constituent pas des formes importantes de transformation du triticonazole dans l'environnement. Sa dissipation dans l'environnement dépend principalement de sa biotransformation, qui est un processus lent. Par conséquent, le triticonazole est assez stable dans l'environnement dans des conditions normales (annexe III, tableau 1).

5.1.2 Mobilité

Les études sur le lessivage dans des colonnes de sol et d'adsorption et de désorption révèlent que la mobilité du triticonazole est faible à modérée. Cependant, les études réalisées au laboratoire indiquent que celui-ci et ses produits de transformation ont un potentiel élevé de lessivage dans les sols sableux et à texture grossière (annexe III, tableau 1). Les résidus âgés se fixent plus fortement aux particules de sol, ce qui explique les concentrations plus élevées trouvées dans les couches supérieures du sol et les moindres concentrations dans les couches profondes et dans le lessivat. Les produits de transformation sont davantage polaires et plus mobiles que le composé initial. C'est pourquoi ils sont décelés dans le lessivat. À la lumière de ces résultats, la probabilité d'une contamination de l'eau souterraine par des résidus de triticonazole est assez élevée lorsque ce produit est appliqué au champ dans certaines conditions. Le potentiel élevé de mobilité du triticonazole est confirmé par plusieurs modèles [critères de Cohen *et al.* (1984), méthode d'évaluation GUS (Ground Water Ubiquity Score) de Gustafson (1989) et modèle EXPRES (Expert System for Pesticide Regulatory Evaluation and Simulation)]. Cependant, la faible dose proposée (4 g m.a./ha) devrait résulter en une atténuation des effets possibles du lessivage. En outre, la fixation des résidus aux particules du sol augmente avec le temps, ce qui se trouve à limiter le lessivage à mesure que le temps passe. Par conséquent, le lessivage n'est pas une source de préoccupations pour cette formulation servant au traitement des semences.

5.1.3 Produits de transformation

Les chercheurs ont décelé quatre produits de transformation importants dans les sols aérobies (annexe III, tableau 2). Le RPA 406341 est le plus commun. Son identification révèle qu'il s'agit d'un isomère du triticonazole. La demi-vie de ces principaux produits de transformation n'a pas été déterminée. Cependant, la concentration de trois d'entre eux augmente avec le temps, signe qu'ils sont plus persistants que le composé initial. Compte tenu de la persistance relative, de la polarité et d'une étude sur la mobilité, il est permis de conclure que certains produits de transformation sont plus susceptibles que le composé initial d'être entraînés par lessivage.

5.2 Concentration prévue dans l'environnement (CPE)

5.2.1 Sol

Selon l'hypothèse voulant que la densité apparente s'élève à 1,5 g/cm^3 et que le sol a 15 cm de profond, et selon un scénario d'application unique à un sol nu de triticonazole à la dose maximale prévue sur l'étiquette canadienne, soit 4 g m.a./ha, on calcule que la CPE du triticonazole dans le sol est de 0,002 mg m.a./kg sol sec immédiatement après l'application.

5.2.2 Eau de surface

Compte tenu du profil d'emploi proposé (semences traitées incorporées dans le sol), il risque peu de se produire une exposition de l'eau de surface par ruissellement, dérive du nuage de pulvérisation ou aspersion accidentelle. Par conséquent, les CPE dans l'eau de surface et l'eau de ruissellement n'ont pas servi à l'évaluation du risque pour l'environnement.

6.0 Effets sur des espèces non ciblées

6.1 Organismes terrestres

En termes de toxicité orale aiguë et alimentaire à court terme, le triticonazole est pratiquement non toxique pour les oiseaux et les petits mammifères sauvages. Le tableau 3 de l'annexe III donne un résumé des valeurs toxicologiques limites cherchées en milieu terrestre.

6.2 Évaluation du risque environnemental

Les oiseaux et les mammifères sauvages pourraient être exposés aux résidus de triticonazole s'ils consommaient des semences contaminées. Le régime alimentaire du colin de Virginie et du canard colvert est constitué à 55 % et à 70 %, respectivement, de graines (Urban et Cook, 1986). Celui des petits mammifères sauvages, représentés par le rat et la souris, est constitué de graines à 20-50 % (Urban et Cook, 1986). À la dose maximale de triticonazole, soit 25 mg m.a./kg semences (CPE), on estime à 13,8, 17,5, 5,0 et 12,5 mg m.a./kg masse sèche (m.s.) d'aliments l'ingestion possible de triticonazole avec des semences contaminées chez le colin, le colvert, le rat et la souris, respectivement.

La comparaison des effets toxiques limites cherchés et de la CPE dans le régime alimentaire montre que le triticonazole constitue un faible risque pour les oiseaux et les mammifères sauvages sur le plan de l'intoxication aiguë, alimentaire, chronique et de la reproduction, lorsqu'il sert au traitement des semences (tableau 6.1).

NOTA Une étude de confirmation sur la reproduction chez cette espèce est exigée pour confirmer les résultats obtenus chez le colin.

Tableau 6.1 Sommaire de l'estimation des risques pour les organismes terrestres

Organisme	Effet	CSEO/DSEO (mg m.a./kg régime/m.c.)	CPE (mg m.a./kg m.s. régime)	MS	Risque	Mesures d'atténuation
Colin de Virginie	Aiguë orale	2000	13,8	ind.	Aucun risque	Non requises
	Alimentaire	1300		94		
	Reproduction	250		18		
Canard colvert	Aiguë orale	1000	17,5	ind.	Aucun risque	Non requises
	Alimentaire	1300		74		
Rat	Aiguë orale/cutanée	200	5,0	ind.	Aucun risque	Non requises
Rat	Alimentaire	250	5,0	50		
Souris	Chronique	150	12,5	12		

Ind. : indéterminé

- Le log K_{ow} de 3,29 pour le triticonazole (tableau 1.2) commande le déclenchement d'une étude sur la bioconcentration et la bioaccumulation.

- Le triticonazole est persistant dans les sols aérobies en conditions de laboratoire (DT_{50} = 145-554 jours). Le devenir du triticonazole et de ses produits de transformation au champ, au Canada, est inconnu.

- Même si la polarité supérieure des produits de transformation, à comparer à celle du composé initial, indique qu'ils seraient peu susceptibles d'être bioaccumulés, leur persistance relativement supérieure (répondant aux critères de la PGST) oblige à la détermination d'un log K_{ow} de confirmation pour ces produits de transformation persistants.

6.3 Mesures d'atténuation

Les modifications proposées à l'étiquette devraient se traduire par une réduction de l'exposition potentielle des organismes non ciblés ainsi que de la contamination de l'eau.

« Faire en sorte que les semences sont bien incorporées dans le sol. NE PAS nourrir la faune sauvage ou les oiseaux domestiques, ni les y exposer d'autre manière, avec des semences traitées. Lorsque des semences traitées sont renversées à l'extérieur ou dans des endroits accessibles aux oiseaux, on doit les ramasser ou les enfouir sans tarder pour éviter qu'elles ne soient ingérées. Veiller à l'élimination selon une méthode appropriée de l'excédent de semences traitées qui ne sont pas destinées à être semées plus tard. NE PAS contaminer les sources d'approvisionnement domestique en eau ou les sources d'approvisionnement en eau d'irrigation, les lacs, les cours d'eau, les étangs ou toute autre masse d'eau, avec le produit, les contenants usagés, les semences traitées ou les sacs qui ont contenu des semences. »

6.4 Exigences en matière de données environnementales qui n'ont pas été satisfaites

Propriétés physico-chimiques

Le log K_{ow} des principaux produits de transformation du triticonazole.

Études canadiennes au champ en milieu terrestre
Rapport d'étude sur le devenir du triticonazole et de ses principaux produits de transformation dans des conditions de terrain au Canada.

Rapport d'étude sur la bioconcentration et la bioaccumulation (ordinairement réalisée sur le poisson), déclenchée par le log K_{ow} de 3,29.

Étude sur la reproduction aviaire : canard colvert
Depuis que cette demande a été reçue, l'Agence a normalisé avec l'U. S. EPA ses exigences en matière de données pour le traitement des semences en ce qui regarde la reproduction chez les oiseaux (il faut présenter une étude sur le gibier à plumes de terrain sec et sur la sauvagine). Par conséquent, il faut présenter une étude sur la reproduction aviaire portant sur le colvert afin de confirmer les résultats obtenus avec le colin de Virginie. Les risques sur le plan de la reproduction des oiseaux sont jugés acceptables pour la période d'homologation fondée sur l'étude portant sur le colin.

6.5 Références

Cohen, S.Z., Creeger, S.M., Carsel, R.F. and Enfield, C.G. 1984. Potential pesticide contamination of groundwater from agricultural uses. In: (Kruegar, R.F. and J.N. Seiber, eds.) Treatment and disposal of pesticide wastes. American Chemical Society Symposium Series No. 259. American Chemical Society, Washington, DC, pp. 297–325.

Gustafson, D.I. 1989. Groundwater ubiquity score: a simple method for assessing pesticide leachability. Environmental Toxicology and Chemistry 8:339–357.

Urban, D.J., and Cook, N. J. 1986. Hazard Evaluation Division Standard Evaluation Procedure, Ecological Risk Assessment. U. S. EPA 540/9-85-001.

7.0 Sommaire sur l'efficacité

7.1 Efficacité contre le charbon et la carie du blé, de l'orge et de l'avoine

Il est proposé d'appliquer le produit de traitement de semences Charter® à la dose de 5 g de matière active par 100 kg de semences pour lutter contre la carie (*Tilletia caries*) et le charbon nu (*Ustilago tritici*) dans les cultures de blé, contre le charbon nu (*Ustilago nuda*) dans celles de l'orge et contre le charbon couvert (*Ustilago kolleri*) et le charbon nu (*Ustilago avenae*) dans celles de l'avoine.

Au total, le demandeur a présenté les résultats de 32 essais sur l'efficacité et de 24 autres sur la tolérance des cultures pour défendre ces allégations. Tous ont été réalisés sur des emplacements situés au Canada. Le Charter® a été appliqué aux semences à la dose complète et à demi-dose, et il a été comparé à des produits de traitement standard commerciaux contenant du tébuconazole ou de la carbathiine. Le Charter® a supprimé la carie et le charbon nu dans le blé (efficacité de 93 et de 96 %, respectivement). Il a aussi supprimé le charbon nu de l'avoine (efficacité de 80 %) et supprimé le charbon couvert et le charbon nu de l'avoine (efficacité de 100 %). Grosso modo, ce rendement est supérieur à celui obtenu avec les produits standard commerciaux qui ont aussi servi à ces tests.

Dans le cadre d'essais comparatifs, il n'est ressorti aucune différence significative, sur le plan de l'efficacité, entre la dose proposée de triticonazole (5 g m.a./100 kg semences) et la demi-dose (2,5 g m.a./100 kg semences). Par conséquent, on considère que cette dernière est adéquate pour le traitement des semences contre la carie et le charbon. Aucune de ces doses, non plus que des concentrations supérieures de triticonazole (jusqu'à 36 fois la dose proposée) n'a exercé des effets phytotoxiques observables sur l'une ou une autre des 12 variétés de céréales testées.

7.2 Acquisition de la résistance aux fongicides

Le triticonazole est chimiquement apparenté aux fongicides triazoliques, qui sont maintenant commercialisés au Canada (triadiménol, tébucanozole, difénoconazole, propiconazole), et il a le même mode d'action. L'ARLA a récemment mis en place un régime volontaire d'étiquetage concernant la gestion de la résistance, fondé sur un classement des fongicides par site et par mode d'action. La directive d'homologation DIR99-03 contient des énoncés uniformisés, destinés à aider les producteurs agricoles à retarder l'acquisition de la résistance aux produits existants ou nouveaux. On compte sur le fait que ces énoncés seront appliqués uniformément par l'industrie d'ici peu. Dans le cas du triticonazole (l'étiquette du Charter®), il est recommandé d'adopter un énoncé général recommandant d'alterner les produits triazoliques avec des fongicides ayant un site d'action différent, en prévoyant de remplacer cet énoncé par les énoncés uniformisés d'ici peu.

7.3 Conclusion

Le triticonazole est l'un de plusieurs fongicides qui peuvent être appliqués sur les cultures céréalières au Canada, qui étaient traitées, de manière classique, principalement au moyen de la carbathiine et du thirame. Le Charter® constitue donc une autre option s'offrant aux producteurs, et il est efficace contre la carie et le charbon à une dose assez faible (2,5 g m.a./100 kg semences) à comparer à des produits plus anciens.

Dans le cadre de l'évaluation de la valeur, on a vérifié les LMR (tolerances) américaines pour le triticonazole, ce pays étant un débouché commercial important pour le grain canadien. Au moment de la rédaction, le gouvernement américain n'avait pas encore fixé de LMR à l'importation concernant l'emploi du triticonazole sur le blé, l'orge et l'avoine. Par conséquent, il est recommandé d'ajouter un énoncé à cette fin, à l'intention des producteurs agricoles.

8.0 Conclusion générale

Le Charter® est un produit servant au traitement fongicide de semences qui contient 25 g/L de triticonazole. Destiné à être appliqué aux céréales, il supprime la carie et le charbon nu dans le blé, le charbon nu dans l'orge et le charbon couvert et le charbon nu dans l'avoine. Il est efficace contre le charbon et la carie à des doses inférieures de 50 % à la dose proposée (5,0 g m.a./100 kg semences). Il doit être appliqué sur les semences à la dose de 2,5 g m.a./100 kg semences, soit dans des installations commerciales de traitement des semences, soit à la ferme avec le matériel approprié. Sur l'étiquette, il est recommandé d'afficher des énoncés relatifs à la gestion de la résistance et aux limites maximales de résidus américaines (les « tolerances »). Les qualités et la valeur du Charter® en font une option valable de lutte contre les organismes pathogènes fongiques à l'origine des maladies susmentionnées.

Le triticonazole de qualité technique est à l'origine d'un léger danger d'intoxication aiguë par inhalation. Aucun danger d'intoxication aiguë n'est associé à une exposition par les voies orale ou cutanée. La PC (formulation Charter® pour le traitement des semences) a un léger potentiel d'irritation de la peau et un potentiel très réduit d'irritation des yeux. Il est recommandé d'afficher des énoncés (voir ci-après) afin de signaler ces dangers et de permettre de les éviter.

Les chercheurs ont établi que chez les mammifères, le triticonazole est bien absorbé, complètement métabolisé et rapidement éliminé. Il n'est pas considéré comme étant neurotoxique, génotoxique, oncogène ni tératogène. Dans les études à long terme, et à doses élevées, cette substance semble exercer des effets sur le système reproducteur. Les organes atteints chez les sujets qui y sont exposés par la voie orale sont les surrénales, le foie et les gonades chez la souris, le rat et le chien.

En ce qui regarde l'exposition professionnelle ou accidentelle au triticonazole, on juge que l'étude de 23 jours sur l'exposition cutanée chez le rat et que celle d'un an chez le chien sont les plus appropriées.

Quant à l'exposition aux résidus dans le régime alimentaire, la DJA est fondée sur l'étude d'un an chez le chien. On juge que l'application d'un facteur de sécurité additionnel de 3× (s'ajoutant au facteur usuel de 100× pour tenir compte des variations intra- et interspécifiques) est nécessaire à cause des effets toxiques pour le système reproducteur (testicules, prostate, ovaires, utérus) ainsi que des effets toxiques sur la performance reproductive et sur les petits. La DJA recommandée se chiffre à 0,008 mg/kg m.c. par jour.

Les ME associées au triticonazole sont acceptables dans le cas des personnes qui appliquent le produit aux semences et des manutentionnaires de semences lorsque la dose appliquée ne dépasse pas 25 mg m.a./kg semences, pourvu que des vêtements de protection personnelle soient portés.

Chez les végétaux, le ^{14}C-triticonazole est rapidement métabolisé jusqu'à former divers composés hydroxylés qui peuvent eux-mêmes être subséquemment incorporés dans d'autres produits qui se forment naturellement.

L'absorption du triticonazole et de tout métabolite apparenté dans des produits alimentaires bruts (PAB) de cultures d'assolement est faible et semble diminuer avec le temps après que le sol ait été traité à une dose exagérée de triticonazole radiomarqué avant les plantations. Par conséquent, selon l'étude sur l'assolement des cultures en milieu clos, l'application de triticonazole à la dose proposée pour le traitement des semences se traduirait par une absorption minimale de ce produit par les cultures subséquentes.

Le ^{14}C-triticonazole administré par la voie orale au bétail et à la volaille est absorbé et éliminé rapidement et assez bien (principalement dans les fèces) et il s'accumule très peu dans les tissus, le lait et les oeufs. Ces études sur le métabolisme chez le bétail sont adéquates en ce qui a trait à cette demande d'homologation concernant le traitement des semences (céréales).

À partir des études sur le métabolisme chez les végétaux et chez les animaux, le RP a été défini comme étant la substance initiale, soit le triticonazole.

Une méthode de CG/DTI mise au point pour l'analyse des résidus de triticonazole dans le grain et la paille de céréales, une méthode de CG/SM mise au point pour l'analyse des résidus de triticonazole et de ses métabolites hydroxy- dans la paille de céréales et dans les tissus frais de plantes, ainsi qu'une méthode de CG/DCE mise au point pour l'analyse des résidus de triticonazole dans les tissus des bovins et de la volaille, dans les tissus adipeux, le lait et les oeufs se sont révélées être suffisamment spécifiques et sélectives, et la reproduction des résultats est bonne. Toutefois, aucune de ces méthodes n'a été validée par un laboratoire indépendant. Par conséquent, l'Agence demande, comme condition d'homologation complète, le dépôt d'une validation interlaboratoires de ces trois méthodes d'analyse.

L'étude de stabilité pendant l'entreposage au congélateur montre que les résidus de triticonazole dans les grains de maïs sucré et de blé d'automne, ainsi que dans la paille de blé d'automne sont stables pendant 12 mois lorsqu'ils sont conservés à -20 °C. Aucun renseignement n'est disponible sur la stabilité au congélateur de ce produit dans des matrices animales. Par conséquent, l'Agence demande, comme condition d'homologation complète du triticonazole et du Charter®, le dépôt d'une étude sur la stabilité au congélateur de ces produits dans des tissus animaux.

Les essais supervisés au champ montrent que la concentration des résidus de triticonazole dans les grains de céréales (blé, orge, avoine) ne dépasse pas la LQ de la méthode (0,01 ppm) lorsque les semences sont traitées avec une formulation en suspension aqueuse de triticonazole à des doses comprises entre 4 et 14 fois les doses proposées au Canada. Par conséquent, une LMR de 0,01 ppm devrait être établie de manière à tenir compte des résidus de triticonazole sur les grains de céréales (blé, orge, avoine).

La concentration des résidus de triticonazole susceptibles d'être retrouvés dans le lait, les oeufs, la viande et les sous-produits de viande lorsque le bétail et la volaille sont nourris avec du fourrage, du foin et de la paille provenant de semences traitées, ne devrait pas dépasser la LQ de la méthode, soit 0,01 ppm pour le lait et 0,05 ppm pour toutes les autres matrices animales. Par conséquent, des LMR de 0,01 ppm et de 0,05 ppm, respectivement, devraient être établies.

Les estimations du risque alimentaire chronique et aigu montrent que l'usage proposé au Canada du triticonazole sur les semences de céréales (blé, orge, avoine) n'est pas à l'origine d'un risque alimentaire inacceptable pour la santé (tant l'eau que les aliments), peu importe la sous-population considérée, à l'inclusion des nourrissons, des enfants et des adultes.

Le triticonazole n'est pas sensible à 'hydrolyse et à la photolyse, mais sa dissipation dans l'environnement dépend principalement de sa biotransformation, qui est un processus lent. Par conséquent, le triticonazole est assez persistant dans le milieu dans des conditions normales. Quatre produits de transformation importants ont été décelés dans les sols aérobies. Les données montrent qu'ils seraient persistants, mais qu'ils ne sont peut-être pas bioaccumulables à cause de leur polarité. Des études au laboratoire suggèrent que la matière active et que ces composés seraient mobiles dans les sols sableux et à texture grossière. Toutefois, la faible dose employée et la fixation possible des résidus aux particules du sol, qui augmente avec le temps, se trouvent à limiter les préoccupations associées au lessivage en ce qui regarde cette formulation servant au traitement des semences. L'Agence demande que soient présentées des données canadiennes obtenues sur le terrain, sur le devenir du triticonazole et de ses produits de transformation, ainsi que des valeurs additionnelles de K_{ow} applicables aux produits de transformation afin de confirmer les propriétés de cette matière active et de ses principaux produits de transformation. Elle demande aussi la tenue d'une étude sur la bioconcentration et la bioaccumulation pour confirmer que le triticonazole n'est pas bioaccumulable.

La comparaison des effets toxiques limites cherchés et de la CPE dans le régime alimentaire montre que le triticonazole constitue un faible risque pour les oiseaux et les mammifères sauvages sur le plan de l'intoxication aiguë, alimentaire, chronique et de la reproduction, lorsqu'il sert au traitement des semences. Une étude de confirmation sur la reproduction chez le canard colvert est exigée pour confirmer les résultats obtenus chez le colin.

Pourvu que les semences traitées soient adéquatement entreposées et qu'elles soient incorporées dans le sol aux semis, il n'y a pas de lien entre l'exposition d'eaux de surface et d'organismes aquatiques au triticonazole et le profil d'emploi proposé.

8.1 Modifications apportées à l'étiquette du Charter®

Suite à l'évaluation du triticonazole, les changements suivants sont apportés à l'étiquette :

> De manière à respecter la dose efficace la plus faible (2,5 g m.a./100 kg semences), la quantité appliquée passe à 100 mL/100 kg semences. L'énoncé relatif à la pourriture et à la brûlure des plantules est supprimé.

Un énoncé général sur la gestion de la résistance est ajouté :

> « En ce qui regarde la gestion de la résistance, à noter que le Charter® contient un fongicide triazolique. À cause de l'acquisition de la résistance par certaines souches de pathogènes, l'efficacité contre la maladie peut diminuer en partie avec le temps si le triticonazole ou d'autres fongicides de ce groupe sont appliqués à répétition ou au cours d'années successives sur de mêmes champs. Dans le programme de lutte contre la maladie, il est recommandé d'alterner avec des fongicides ayant un mode d'action différent. Veuillez vous adresser à votre agent régional ou à votre conseiller agricole pour plus de renseignements sur la gestion de la résistance dans votre région. »

Afin de bien signaler le danger danger d'intoxication aiguë par inhalation :

Panneau d'affichage principal :	« ATTENTION POISON ».
Panneau d'affichage secondaire :	« Nocif si inhalé. Éviter d'inhaler ou de respirer la poussière. »

Sous la rubrique « PRÉCAUTIONS » de l'étiquette du Charter® :

> L'énoncé est modifié par l'ajout des mots « gants résistant aux produits chimiques », « combinaison résistant aux produits chimiques faite d'un tissu laminé, non tissé ou composite » et « Porter un respirateur à filtrage des poussières approuvé par le NIOSH pour le nettoyage et la manutention du Charter®, ou encore si l'aire de travail est mal aérée. »

De manière à réduire l'exposition potentielle des organismes non ciblés et la contamination de l'eau :

> « Faire en sorte que les semences sont bien incorporées dans le sol. NE PAS nourrir la faune sauvage ou les oiseaux domestiques, ni les y exposer d'autre manière, avec des semences traitées. Lorsque des semences traitées sont renversées à l'extérieur ou dans des endroits accessibles aux oiseaux, on doit les ramasser ou les enfouir sans tarder pour éviter qu'elles ne soient ingérées. Veiller à l'élimination selon une méthode appropriée de l'excédent de semences traitées qui ne sont pas destinées à être semées plus tard.

NE PAS contaminer les sources d'approvisionnement domestique en eau ou les sources d'approvisionnement en eau d'irrigation, les lacs, les cours d'eau, les étangs ou toute autre masse d'eau, avec le produit, les contenants usagés, les semences traitées ou les sacs qui ont contenu des semences traitées. »

Afin de prévenir les producteurs agricoles en ce qui a trait aux LMR américaines (tolerances), il faut ajouter l'énoncé suivant :

« Ce mode d'emploi n'est pas encore homologué aux É.-U., et ce gouvernement n'a pas établi de LMR à l'importation. »

8.2 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

Dans le cadre de son évaluation du triticonazole, l'ARLA a tenu compte de la politique fédérale de gestion des substances toxiques et s'est conformée à la directive d'homologation DIR99-03. Elle a déterminé que le produit ne répond pas à tous les critères relatifs aux substances de la voie 1 de la PGST.

D'après les critères de la PGST, le triticonazole est persistant, sa demi-vie en sol aérobie étant comprise entre 145 et 554 jours lors d'études au laboratoire. Ces valeurs sont supérieures à la valeur seuil de ≥ 182 jours de la voie 1. Il est nécessaire de présenter des études sur le devenir du triticonazole et de ses produits de transformation au champ comme condition à l'octroi de cette homologation provisoire de manière à compléter notre compréhension du devenir de ce produit employé à l'usage proposé.

Les études sur le triticonazole montrent que le coefficient de partition octanol-eau (log K_{ow}) se chiffre à 3,29, soit une valeur inférieure à la valeur seuil de ≥ 5,0 pour les substances de la voie 1 de la PGST. Cependant, un log $K_{ow} > 3$ déclenche ordinairement l'exigence d'une étude sur la bioaccumulation, et une étude sur la bioaccumulation et la bioconcentration (ordinairement effectuées sur un poisson) est exigée pour confirmer que le triticonazole n'est pas bioaccumulé.

Le triticonazole forme des produits de transformation persistants au sens de la PGST. Cependant, il est peu probable qu'ils soient bioaccumulés à cause de leur polarité. L'Agence demande que soient déterminés des log K_{ow} de confirmation.

Les sections 3.0 et 6.1 ainsi que les annexes traitent de la toxicité du triticonazole. L'évaluation de l'exposition résultant du profil d'emploi proposé montre que les marges de sécurité (sections 3.5 et 6.2) suffisent pour enlever toute préoccupation relative à la santé humaine et à l'environnement.

Le triticonazole (de qualité technique) ne contient aucun sous-produit ou microcontaminant appartenant à la catégorie des substances de la voie 1 de la PGST. On ne pense pas qu'il puisse y avoir des impuretés d'importance toxicologique dans les matières premières ni qu'il s'en crée pendant la synthèse du produit.

La formulation ne contient aucun constituant dont on sait qu'il appartient à la catégorie des substances de la voie 1 de la PGST.

Par conséquent, l'ARLA ne considère pas que le triticonazole soit une substance de la voie 1, et elle ne s'oppose pas à l'homologation temporaire du triticonazole, le temps que les données de confirmation soient recueillies.

9.0 Décision réglementaire

L'ARLA a homologué pour une durée limitée le triticonazole de qualité technique et sa formulation Charter®, en vertu de l'article 17 du *Règlement sur les produits antiparasitaires* pourvu que les études suivants soient effectuées :

Validation interlaboratoires des méthodes d'analyse par CG/DTI et par CG/SM

Étude sur la stabilité au congélateur : matrices animales

Le log K_{ow} des principaux produits de transformation persistants du triticonazole

Rapport d'étude sur le devenir du triticonazole et de ses principaux produits de transformation dans les conditions de terrain au Canada

Rapport d'étude sur la bioconcentration et la bioaccumulation chez le poisson ou le lombric

Étude sur la reproduction aviaire : canard colvert

Liste des abréviations

ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
BOF	batterie d'observations fonctionnelles
BPA	bonnes pratiques agricoles
CAS	Chemical Abstracts Service
CLHP	chromatographie liquide à haute performance
CPE	concentration prévue dans l'environnement
DAR	dose aiguë de référence
DJA	détermination de la dose journalière admissible
DSENO	dose sans effet nocif observable
DSEO	dose sans effet observable
EXPRES	Expert System for Pesticide Regulatory Evaluation and Simulation
FS	facteur de sécurité
GUS	Ground Water Ubiquity Score
K_{ow}	Coefficient de partage *n*-octanol-eau
LD	limite de détection
LQ	limites de quantification
m.a.	matière active
m.c.	masse corporelle
m.s.	masse sèche
ME	marge d'exposition
MS	marge de sécurité
PAB	produits alimentaires bruts
PC	préparation commerciale
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
PHED	Pesticide Handlers Exposure Database
RP	résidu préoccupant
TD_{50}	temp de dispersion à 50 %

Annexe I Sommaire des études toxicologiques

MÉTABOLISME

Absorption : Les doses uniques ou répétées de 5 mg/kg m.c. de RPA 400727 sont absorbées rapidement et en grande partie chez le rat.

Distribution : La concentration plasmatique maximale est atteinte à 0,6 h (5 mg/kg m.c.) et entre 1,6–2 h (500 mg/kg m.c.) chez les sujets des deux sexes. La concentration des résidus tissulaires à la fin de l'exécution de chacun des trois protocoles est faible, et elle n'est pas proportionnelle à la dose. Aucun signe d'accumulation n'a été observé. Les plus fortes concentrations de résidus ont été observées au niveau du foie, de la peau et du pelage (500 mg/kg m.c.), ainsi que dans les surrénales et le plasma chez les mâles et les surrénales et les tissus adipeux chez les femelles (5 mg/kg m.c.)

Excrétion : Les doses administrées sont rapidement et presque complètement éliminées en moins de 48 h. Dès le jour 7, 3 à 15 % (chez les mâles) et 5 à 32 % (chez les femelles) est excrété par l'urine et 81 à 96 % (chez les mâles) et 65 à 96 % (chez les femelles) est excrété par les fèces. La demi-vie biologique (jusqu'à la mort) est comprise entre 95 et 118 h.

Métabolisme : Le produit administré est métabolisé et subséquemment excrété principalement dans les fèces sous forme de métabolites non conjugués. La demi-vie biologique (jusqu'à la mort) est comprise entre 95 et 118 h. L'administration de doses répétées pendant 14 jours n'a pas modifié le profil pharmacocinétique du composé. Les différences sur le plan métabolique entre les mâles et les femelles sont mineures et quantitatives plutôt que qualitatives. Le RPA 405826 et le RPA 406972 (5 mg/kg m.c.) ainsi que le RPA 405826 (500 mg/kg m.c.) sont les principaux métabolites fécaux déterminés. Les chercheurs ont constaté que l'urine des sujets des groupes soumis aux trois protocoles contient jusqu'à 12 métabolites, dont 4 (RPA 406972, RPA 404766, RPA 406780 et RPA 406341) sont responsables de la majeure partie de la radioactivité. Les déterminations montrent que ce sont des dérivés du composé initial uniquement.

Étude	Espèce (souche) et dose	DL_{50} (mg/kg m.c.) CL_{50} (mg/L)	Effets importants et commentaires
Toxicité aiguë : MAQT (RPA 400727)			
Orale	Rat (CD) 5/sexe, à 2000 mg/kg (test limite)	$DL_{50} > 2000$	**Faible toxicité aiguë** Perte d'activité motrice et ataxie chez tous les sujets
Cutanée	Rat (CD) 5/sexe à 2000 mg/kg (test limite)	$DL_{50} > 2000$	**Faible toxicité aiguë** Irritation cutanée topique au point d'application
Inhalation	Rat (CD) 5/sexe à 1,40 mg/L (concentration maximale réalisable)	$CL_{50} > 1,40$	**Légère toxicité aiguë** Salivation excessive
Irritation cutanée	Lapin (NZW) dose 0,1 g sujets non lavés : 3/sexe	CMM (cote maximale moyenne) = 0	**Non irritant**
Irritation oculaire	Lapin (NZW) 6 ♂♂ dose 0,1 g (1991) Lapin (NZW) 6 ♀♀ dose 0,1 g (1997)	Cote d'irritation maximale (CIM) (1 h) = 4,7 CIM (1 h) = 2,7	**Très peu irritant** Inflammation de l'iris (2/6); érythème de la conjonctive (5/6) et érythème (2/6), symptômes disparus en 48 h **Très peu irritant** Érythème de la conjonctive et écoulement (6/6), symptômes disparus en 24 h
Sensibilisation de la peau	Cobaye (Dunkin Hartley (DH)) 10/sexe **Buehler :** [Induction : m.a. 50 % m/v (0,25 mL); provocation avec m.a. dans le propylène glycol à 10 et 50 %] **Test de maximalisation sur cobayes (TMC) :** (Induction : m.a. 5 % m/v (0,1 mL) suivie de propylène glycol 50 % m/v; provocation avec m.a. 10 et 50 % dans propylène glycol)	**Buehler :** Aucun indice de sensibilisation **TMC :** Léger érythème après l'induction; les groupes exposés à m.a. à 50 et 10 % n'ont pas réagi à la provocation.	**Pas un sensibilisant**

Étude	Espèce (souche) et dose	DL_{50} (mg/kg m.c.) CL_{50} (mg/L)	Effets importants et commentaires
Toxicité aiguë : Impuretés (RPA 402570)			
Orale	Rat(CD) 5/sexe, à 2000 mg/kg (test limite)	DL_{50} > 2000	**Faible toxicité aiguë** Pas de mortalité. Pas de signe clinique
Cutanée	Rat (CD) 5/sexe à 2000 mg/kg (test limite)	DL_{50} > 2000	**Faible toxicité aiguë** Pas de mortalité. Pas de signe clinique. Pas de signe d'irritation cutanée topique au point d'application
Toxicité aiguë : (Charter®) PC			
Orale	Rat (Crl:CD® BR) 5/sexe à 5000 mg/kg m.c.	DL_{50} > 5000 (♂♂ + ♀♀)	**Faible toxicité aiguë** Pas de mortalité
Cutanée	Lapin (NZW) 5/sexe à 2000 mg/kg m.c.	DL_{50} > 2000 (♂♂ + ♀♀)	**Faible toxicité aiguë** Pas de mortalité. Indices d'irritation cutanée minimale chez tous les animaux (érythème disparu au jour 11; oedème disparu au jour 2)
Inhalation	Rat (Crl:CD® BR) à 3,25 mg/L	CL_{50} > 3,25 (♂♂ + ♀♀)	**Faible toxicité aiguë** Pas de mortalité. Ralentissement de l'activité et horripilation. Symptômes disparus au jour 2
Irritation de la peau	Lapin (NZW) 5 ♂♂/1 ♀, Dose 0,5 mL	CIM = 2,0 (1 h) CMM = 0,6 (24, 48, 72 h)	**Légèrement irritant** Très légers érythème et oedème chez 6/6 lapins. Disparition des symptômes après 72 h (tous les sujets)
Irritation oculaire	Lapin (NZW) 2 ♂♂/7 ♀♀, Dose 0,1 mL Groupe non lavé : 1 ♂/5 ♀♀ Groupe lavé : 1 ♂/2 ♀♀	Sans lavage CIM = 7,8 (1 h) MAS = 1,8 (24, 48, 72 h) Lavage CIM = 10,0 (1 h) CMM = 1,1 (24, 48, 72 h)	**Très peu irritant** Inflammation de l'iris réversible au bout de 24 h. Irritation minimale de la conjonctive (érythème, chémose), entièrement disparue en 7 jours
Sensibilisation de la peau (méthode Buehler)	Cobaye (dérivés DH), 5/sexe, dose 0,3 mL; administrée à pleine concentration pour l'induction et la provocation		**Pas un sensibilisant**
COURT TERME/SUBCHRONIQUE			
Alimentaire 42 jours	Souris (CD-1); 12/sexe/groupe; 0, 10, 30, 100, 250 ou 500 ppm (♂♂ : 0, 1,5, 4,3, 15,5, 36,9 et 73,1 mg/kg m.c./jour; ♀♀: 0, 2,0, 5,9, 19,1, 45,5 ou 99,2 mg/kg m.c./jour).	DSENO = 500 ppm (73,1 ♂♂/ 99,2 ♀♀) SENO non déterminé	**500 ppm :** Augmentation masse foie (légère) et hypertrophie hépatocytes (♂♂). On considère qu'il s'agit d'une réponse adaptative. Nota : Étude supplémentaire
Alimentaire 42 jours	Souris (CD-1); 12/sexe/groupe; 0, 500, 1500, 5000, 15 000 et 50 000 ppm (♂♂ : 0, 77,7, 233, 851 et 3270 mg/kg m.c./jour; ♀♀ : 0, 98,8, 286, 982 ou 4091 mg/kg m.c./jour) [La consommation du composé (mg/kg m.c./jour) n'a pu être déterminée pour le groupe exposé à 50 000 ppm puisque tous les sujets sont morts dans la première semaine de l'étude.]	DSENO = 1500 ppm (233 ♂♂/286 ♀♀) SENO = 5000 ppm (851 ♂♂/982 ♀♀)	**5000 ppm :** Augmentation masse foie. Histopathologie hépatique [hypertrophie hépatocytes, vacuolisation graisseuse, noyaux multiples et minéralisation focale. (♂♂)] ≥ **15 000 ppm :** perte de m.c. et baisse de la consommation alimentaire. Mortalité et signes cliniques (horripilation, pâleur, dos voûté). prolifération au niveau du canal cholédoque (♂♂), perte de masse utérine (sans histopathologie) **50 000 ppm :** mortalité (100 % au jour 6)

Étude	Espèce (souche) et dose	DL_{50} (mg/kg m.c.) CL_{50} (mg/L)	Effets importants et commentaires
Alimentaire 13 semaines	Souris (CD-1); 12/sexe/groupe; 0, 2500, 5000 ou 8000 ppm (♂♂ : 0, 382,8, 807,6 ou 1426,2 mg/kg m.c./jour; ♀♀ : 0, 503,8, 969,2 ou 1657,6 mg/kg m.c./jour)	DSENO non déterminée SENO = 2500 ppm (382,8 ♂♂ /503,8♀♀)	**≥2500 ppm :** Ralentissement du gain en m.c. et perte d'efficacité alimentaire, foie hypertrophié, hausse masse foie, hypertrophie hépatocytes, vacuolisation graisseuse et nécrose hépatocytes. Formation bouchon biliaire (♂♂), perte masse utérine (sans histopathologie) **≥5000 ppm :** Hausse activité mitotique hépatocytes. Formation bouchon biliaire (♀♀)
4 semaines chez le chien (détermination dose maximale tolérée (DMT)	Chien (beagle), 1/sexe **Groupe 1 :** Augmentation doses de 10, 20, 40, 80, 160, 640 mg/kg m.c./jour; chaque dose gardée 3 jours. À 320 et 1000 mg/kg m.c./jour, doses gardées 6 jours **Groupe 2 :** 1000 mg/kg m.c./jour pendant 3 jours, aucun traitement pendant 11 jours et traitement pendant 14 jours à 500 mg/kg m.c./jour **Groupe 3 :** 300 mg/kg m.c./jour pendant 14 jours (capsule)	DMT : 300 mg/kg m.c./jour	**Groupe 1** **≥40 :** Ralentissement gain m.c. (♂) **≥80 :** Ralentissement gain m.c. (♀) **1000 :** Signes cliniques très apparents (♂) **Groupe 2** **1000/500 :** perte de m.c., hausse masse foie, hausse paramètres enzymes hépatiques, signes cliniques très apparents d'intoxication (ataxie, torpeur, tremblements, désorientation et convulsions); un ♂ à 1000/500 mg/kg m.c./jour tué in extremis après la seconde dose **Groupe 3** **300 :** hausse masse foie, hausse paramètres enzymes hépatiques, signes cliniques chez le chien traité à 300 mg/kg m.c./jour. Symptômes disparus dans les premiers jours d'administration de la dose.
1an, chien	Chien (beagle) 4/sexe 0, 2,5, 25 ou 150 mg/kg m.c./jour (capsule)	DSENO = 2,5 SENO = 25	**≥25 :** perte m.c. (♀♀), baisse albumine (♂♂), hausse phosphatase alcaline (phoA) (♀♀), vacuolisation cellules cortex surrénales (zone fasciculée) (♂♂/♀♀) **150 :** perte m.c. (♂♂), signes cliniques, baisse cholestérol (♂♂/♀♀), baisse albumine (♂♂), hausse phoA (♂♂), cataractes (4/4 ♂♂ et 3/4 ♀♀), hausse masse absolue et relative testicules, baisse masse absolue et relative prostate chez ♂♂
COURT TERME/Subchronique			
23 jours, cutanée	Rat [Crl:CD (SD)BR Vaf Plus] 5/sexe/groupe, 0, 100, 300 ou 1000 mg/kg m.c./jour	DSENO = 1000 SENO non déterminé	Aucun effet systémique associé au traitement, peu importe la dose. Irritation cutanée non observée peu importe la dose testée
Étude comparative, 14 jours, gavage	Rat (Sprague-Dawley CD); 5/sexe/groupe; RPA400727 (MAQT) ou RPA402570 (impureté de synthèse) : 0, 10, 100 ou 1000 mg/kg m.c./jour	DSENO = 100 SENO = 1000 (pour RPA400727 et RPA402570)	**1000 ppm :** RPA 400727 (MAQT) : hausse masse foie et vacuolisation hépatocytes (♀♀); épaississement épithélium glandulaire gastrique (♂♂) et épithélium du proventricule (♀♀) RPA 402570 (impureté) : hausse masse foie et vacuolisation hépatocytes; hyperkératose et acanthose dans le proventricule (♂♂)

Étude	Espèce (souche) et dose	DL_{50} (mg/kg m.c.) CL_{50} (mg/L)	Effets importants et commentaires
Alimentaire 4 semaines	Rat (F-344); 5/sexe/groupe; 0, 500, 1500, 5000, 15 000 ou 50 000 ppm (♂♂ : 0, 50,1, 152,3, 513,2, 1494 ou 4802 mg/kg m.c./jour; ♀♀ : 0, 52,4, 151,3, 489,4, 1476 et 4945 mg/kg m.c./jour)	♂♂ : DSENO = 1500 ppm (152,3) SENO = 5000 ppm (513,2) ♀♀ : DSENO = 5000 ppm (489,4) SENO = 15 000 ppm (1476)	≥**500 ppm :** perte masse utérus (sans signe histopathologique) ≥**5000 ppm :** ralentissement du gain m.c., baisse consommation aliments et efficacité alimentaire (♂♂), perte masse prostate (sans signe histopathologique) ≥**15 000 ppm :** perte efficacité alimentaire, hausse masse foie, vacuolisation hépatocytes; nécrose (♂♂); perte masse utérus et réduction stroma endométrioïde utérin **50 000 ppm :** Signes cliniques généraux de toxicose, ralentissement du gain m.c. (♀♀), baisse glucose sérique, cétonurie, hypertrophie hépatocytes; perte masse prostate, perte masse ovaires (aucune histopathologie)
Alimentaire 13 semaines	Rat (CD); 10/sexe/groupe; 0, 25, 250, 12 500 et 25 000 ppm (♂♂: 0, 2,0, 19,8, 1117,0 ou 2309,3 mg/kg m.c./jour; ♀♀ : 0, 2,2, 22,3, 1183,5 et 2368,8 mg/kg m.c./jour)	♂♂ : DSENO < 25 ppm (<2,0) SENO = 25 ppm (2,0) ♀♀ : DSENO = 250 ppm (22,3) SENO=12 500 ppm (1183,5)	≥**25 ppm :** vacuolisation graisseuse cortex surrénales (♂♂) ≥**250 ppm :** hypertrophie hépatocytes (♂♂) ≥**12 500 ppm :** perte généralisée poils, ralentissement gain m.c., baisse consommation alimentaire et efficacité alimentaire; hausse cholestérol sérique (♀♀), hausse masse foie; hypertrophie hépatocytes (♀♀), vacuolisation graisseuse (♀♀); dégénérescence zone réticulée cortex surrénales (♀♀); vacuolisation graisseuse cortex surrénales
TOXICITÉ CHRONIQUE/ONCOGÉNÉCITÉ			
Alimentaire 78 semaines	Souris (CD-1) 68/sexe/groupe 0, 15, 150 ou 1500 ppm (♂♂ : 0, 1,8, 17,4 ou 202,2 mg/kg m.c./jour; ♀♀ : 0, 2,1, 20,1 ou 209,5 mg/kg m.c./jour)	**Effets chroniques :** DSENO = 150 ppm (17,4 ♂♂/20,1♀♀) SENO = 1500 ppm (202,2 ♂♂/209,5 ♀♀)	**1500 ppm :** hausse masse foie, foies distendus; hypertrophie hépatocytes (♂♂) et vacuolisation graisseuse; ralentissement gain m.c. gain (♀♀), perte efficacité alimentaire (♂♂), hausse masse surrénales (♂♂/♀♀ au premier sacrifice seulement, pas de signe histopathologique) Pas d'effet oncogène associé au traitement, peu importe la dose testée
Alimentaire 100 semaines	Rat (CD-1) 80/sexe/groupe 0, 5, 25, 750 ou 5000 ppm (♂♂ : 0, 0,2, 1,0, 29,4 ou 203,6 mg/kg m.c./jour; ♀♀ : 0, 0,3, 1,3, 38,3 ou 286,6 mg/kg m.c./jour)	**<u>Effets chroniques</u>** DSENO = 750 ppm (29,4 ♂♂/38,3 ♀♀) SENO = 5000 ppm (203,6 ♂♂/286,6 ♀♀) **<u>Oncogénécité</u>** ♂♂ : DSENO = 750 ppm (29,4) SENO = 5000 ppm (203,6) ♀♀ : DSENO = 5000 ppm (286,6) SENO non déterminé	**5000 ppm :** ralentissement gain m.c. et efficacité alimentaire (♀♀), cellules polynucléées dans surrénales (♀♀), inflammation chronique surrénales (♀♀), vacuolisation graisseuse hépatocytes (♀♀), hausse fréquence adénomes cellules folliculaires thyroïdienes (♂♂)

Étude	Espèce (souche) et dose	DL_{50} (mg/kg m.c.) CL_{50} (mg/L)	Effets importants et commentaires
REPRODUCTION/Toxicité sur le plan du développement			
Plusieurs générations	Rat (Crl:CD® BR), 2 générations (1 portée/génération) 28/sexe/dose 0, 5, 25, 750 ou 5000 ppm via régime alimentaire (♂♂ : 0, 0,3, 1,6, 49,4 ou 307,2 mg/kg m.c./jour; ♀♀ : 0, 0,4, 1,8, 54,7 ou 386,6 mg/kg m.c./jour)	**Toxicité systémique :** DSENO = 750 ppm (49,4 ♂♂/54,7 ♀♀) SENO = 5000 ppm (307,2 ♂♂/386,6 ♀♀) **Toxicité pour les petits :** DSENO = 750 ppm (54,7) SENO = 5000 ppm (386,6) **Toxicité sur le plan de la reproduction :** DSENO = 750 ppm (54,7) SENO = 5000 ppm (386,6)	**Parents** **5000 ppm :** hausse mortalité mères (♀♀ F_0); baisse m.c., ralentissement gain m.c., baisse consommation alimentaire parents (♀♀ F_0, ♂♂ + ♀♀F_1); hausse masse foie et symptômes pathologie foie, perte masse surrénales et symptômes pathologie surrénales (♀♀ $F_{0,1}$); pathologie surrénales (♀♀$F_{0,1}$) **Petits** **5000 ppm :** baisse m.c. petits $F_{1,2}$, baisse indice viabilité petits $F_{1,2}$ **Paramètres reproduction** **5000 ppm :** baisse indices fertilité et accouplement F_1; prolongement intervalle gestation F_0, gain masse et hausse pathologie ovaires (vacuolisation) (F_1 ♀♀), augmentation mortalité mort-nés (F_0), portées moins nombreuses (F_1), baisse indice naissances vivantes petits $F_{1,2}$
Pouvoir tératogène	Rat (Crl:CD® BR) 25 ♀♀/dose 0, 40, 200 ou 1000 mg/kg m.c./jour, par gavage (dans méthyl cellulose) aux jours 6–15 gestation	**Mère:** DSENO =1000 (plus forte dose testée) **Développement :** DSENO =1000 (plus forte dose testée)	**Toxicité pour la mère** **1000 :** baisse marginale m.c., ralentissement gain m.c., baisse consommation aliments, pas jugé nocif **Toxicité sur le plan du développement** **1000 :** hausse fréquence 14e paire côtes (variation jugée être non nocive) **Non tératogène**
Pouvoir tératogène	Lapin (NZW) 20/dose 0, 5, 25, 50 ou 75 mg/kg m.c./jour par gavage (dans méthyl cellulose) aux jours 6–19 gestation	**Mère :** DSENO = 5 SENO = 25 **Développement :** DSENO = 5 SENO = 25	**Toxicité pour la mère** ≥**25 :** ralentissement gain m.c. et consommation alimentaire ≥**50 :** hausse mortalité mères, hausse fréquence respiratoire **75 :** légère augmentation pertes pré- et postimplantation **Toxicité pour le foetus** ≥**25 :** hausse fréquence allongement acromion ≥**50 :** hausse fréquence diverses anomalies squelettiques (hausse fréquence retard ossification des doigts) **Non tératogène**
Neurotoxicité			
Aiguë (détermination dose et intervalle avant effet maximum)	Rat (Crl:CD® BR), 4/sexe/dose 0, 50, 1000 ou 2000 mg/kg m.c.	Déterminé que les doses à employer pour l'étude sur la toxicité aiguë doivent être 80, 400 et 2000 mg/kg m.c.	Intervalle jusqu'à l'effet maximal est de 3 h après administration dose; hausse associée à la dose de l'activité motrice la plus élevée 3 h après l'administration dose; aucun effet sur la BOF

Étude	Espèce (souche) et dose	DL_{50} (mg/kg m.c.) CL_{50} (mg/L)	Effets importants et commentaires
Aiguë	Rat (Crl:CD® BR), 10/sexe/dose, via dose unique par gavage de 0, 80, 400 ou 2000 mg/kg m.c.; observations étalées sur 15 ou 16 jours après administration dose	**Neurotoxicité :** DSENO = 2000 mg/kg m.c. (plus forte dose testée)	Aucun effet associé aux doses sur mortalité, les signes cliniques, la m.c., la taille du cerveau ou la macropathologie, l'histopathologie ou la neuropathologie; aucun effet sur la BOF
Subchronique	Rat (Crl:CD® BR), 10/sexe/dose 0, 500, 2500 ou 10000 ppm (♂♂ : 0, 32,5, 170,0 ou 695,1 mg/kg m.c./jour; ♀♀ : 0, 38,5, 199,4 ou 820,3 mg/kg m.c./jour) via régime alimentaire pendant 90 jours	**Neurotoxicité :** DSENO > 695 ♂♂/820 ♀♀	Aucune mortalité ou signe clinique de toxicité, aucun effet sur la BOF ni de signes neuropathologiques à la plus forte dose testée
GÉNOTOXICITÉ			
Étude	**Espèce (souche) ou type cellulaire**	**Doses employées**	**Effets importants et commentaires**
MAQT (RPA 400727)			
Mutation inverse	*S. typhimurium*, ±S9	25, 79, 250, 790, 2500 µg/plaque	Négatif
Mutation génique	Cellules V79 hamster chinois ±S9	62,5, 125, 250, 500, 1000 µg/mL	Négatif
Aberrations chromosomiques	Lymphocytes humains ±sS9	+ S9 : 125, 250, 500 µg/mL – S9 : 10, 20, 40, 50, 60 µg/mL	Négatif Négatif
Essai micronoyaux	Souris	25, 125, 625 mg/kg m.c.	Négatif
Synthèse non programmée ADN	Rat	7,8, 15,6, 31,3, 62,5, 125 µg/mL	Négatif
Impureté (RPA 402570)			
Mutation inverse	*S. typhimurium*, ±S9	100, 250, 500, 1000, 2500 µg/plaque	Négatif

Annexe II Sommaire des études sur la chimie des résidus dans les aliments

MÉTABOLISME DANS LES VÉGÉTAUX
Le triticonazole est rapidement métabolisé dans le blé et l'orge d'automne et de printemps. Son profil métabolique dans les plantes suggère que l'hydroxylation est la principale voie de transformation.

Le RP est défini comme étant le triticonazole (la substance initiale).

Résidus	Orge d'automne						Orge de printemps			
	Grain (RRT = 0,05 ppm)		Balle (RRT = 1,07 ppm)		Paille (RRT = 1,69 ppm)		Balle (RRT = 1,43 ppm)		Paille (RRT = 2,35 ppm)	
	ppm	% RRT	ppm	% RRT	ppm	% RRT	ppm	% RRT	ppm	% RRT
Triticonazole	0	33,2	0,07	6,4	0,52	30,6	0,08	6	0,66	28
RPA 404766	ind.	ind.	0,14*	13*	0,1	5	0,12*	9*	0,17	7
RPA 406780	ind.	ind.			0	0,6			ind.	ind.
RPA 404886	ind.	ind.	0,27	25,3	0,1	5,4	0,14	10	0,35	15
RPA 406341	0	33,2	0,08	7,6	0,11	6,5	ind.	ind.	ind.	ind.
RPA 406203	ind.	ind.	ind.	ind.	0	1,3	ind.	ind.	ind.	ind.
Métabolite A	ind.	ind.	0,33	31,3	0,19	10,8	0,74	51	0,49	21
Métabolites non identifiés	0	22,6	0,03	3	0,28	16,3	0,14	9	0,12	5
Total identifiés	0	66,4	0,56	52,3	0,83	49,4	0,34	25	1,18	50
Total non identifiés	0	22,6	0,36	34,3	0,47	26,9	0,88	60	0,61	26
Total extractibles	0	89	0,92	86,6	1,3	76,3	1,22	85	1,79	76
Total non extractibles	0	11	0,15	13,5	0,4	23,7	0,21	15	0,56	24
Total	0,1	100	1,07	100	1,7	100	1,43	100	2,35	100
Bilan	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Résidus	Blé d'automne						Blé de printemps			
	Grain (RRT = 0,01 ppm)		Balle (RRT = 0,15 ppm)		Paille (RRT = 2,23 ppm)		Balle (RRT = 1,05 ppm)		Paille (RRT = 2,08 ppm)	
	ppm	% RRT	ppm	% RRT	ppm	% RRT	ppm	% RRT	ppm	% RRT
Triticonazole	n. d.	n. d.	0,03	17,7	0,63	28,4	0,28	27	0,37	18
RPA 404766	n. d.	n. d.	ind.*	ind.*	0,15*	6,7*	0,26	25	0,21	10
RPA 406780	n. d.	n. d.					ind.	ind.	ind.	ind.
RPA 404886	n. d.	n. d.	0,04	26,9	0,4	17	0,26	24	0,27	13
RPA 406341	n. d.	n. d.	0,01	8,7	0,27	12,1	ind.	ind.	ind.	ind.
RPA 406203	n. d.	n. d.	ind.	ind.	ind.	ind.	ind.	ind.	ind.	ind.
Métabolite A	n. d.	n. d.	0,04	25,3	0,21	9,3	ind.	0	0,37	18
Métabolites non identifiés	n. d.	n. d.	0,01	7,9	0	1,2	ind.	0	0	1
Total identifiés	n. d.	n. d.	0,08	53,3	1,45	64,2	0,8	76	0,85	41
Total non identifiés	n. d.	n. d.	0,05	33,2	0,24	10,5	ind.	0	0,4	19
Total extractibles	n. d.	n. d.	0,13	86,5	1,69	74,7	0,8	76	1,25	60
Total non extractibles	n. d.	n. d.	0,02	13,5	0,54	25,3	0,27	26	0,83	40
Total	n. d.	n. d.	0,15	100	2,23	100	1,07	102	2,08	100
Bilan	n. d.	n. d.	100	100	100	100	102	102	100	100

* Du fait que ces deux métabolites ne pouvaient être distingués l'un de l'autre, les valeurs indiquées correspondent aux résultats combinés de RPA 404766 et de RPA 406780.
n. d. : non disponible
ind : indéterminé

ÉTUDES SUR L'ASSOLEMENT EN MILIEU CLOS
Incorporation dans le sol de [phényl-^{14}C]triticonazole à raison de 285,9 g m.a./ha

L'absorption du triticonazole dans les PAB de trois cultures représentatives est faible et semble diminuer avec le temps. Le triticonazole est le principal résidu extractible. Par conséquent, le traitement des semences avec le triticonazole à la dose normale donnerait lieu à une absorption minimale dans les cultures d'assolement subséquentes.

Culture	Équivalents triticonazole (ppm)		
	Travail du sol 30 jours	Travail du sol 149 jours	Travail du sol 366 jours
Racines radis	0,022	0,0049	0,0077
Feuilles radis	0,077	0,032	0,022
Feuilles salade	0,048	0,015	0,033
Grain blé	0,0029	0,0037	0,004
Balle blé	0,03	0,02	0,058
Paille blé	0,16	0,17	0,11

MÉTABOLISME CHEZ LES ANIMAUX

Chez la vache laitière et la volaille, le triticonazole est assez bien et rapidement absorbé et éliminé (principalement par les fèces) et s'accumule très peu dans les tissus. Son métabolisme est rapide et seulement des traces du composé initial ont été récupérées sans transformation dans les fèces.

Volaille :

Le composé initial et le métabolite acide RPA 406972 constituent les principaux résidus dans les oeufs et le foie de la volaille, respectivement. Trop peu des résidus subsiste dans la peau et les tissus adipeux pour qu'on puisse identifier et caractériser les métabolites.

Vaches laitières :

Les métabolites hydroxylés RPA 404766, RPA 404886 et RPA 406780 sont les principaux résidus trouvés dans les reins et le foie. Il y a trop peu de RRT dans le lait, le muscle et les tissus adipeux pour qu'on puisse identifier et caractériser les métabolites. Le profil métabolique chez les espèces animales suggère que l'hydroxylation est la principale voie de transformation.

Le RP est défini comme étant le triticonazole (la substance initiale).

	Vache laitière				Volaille			
	Faible dose		Dose élevée		Faible dose		Dose élevée	
Matrice	% Dose	ppm	% Dose	ppm	% Dose	ppm	% Dose	ppm
Tissus	0,262		0,237		0,06		0,03	
Reins		0,003		0,035	—	—	—	—
Foie		0,021		0,238		0,035		0,155
Muscle		<0,004		<0,004		<0,003		0,003
Tissus adipeux		<0,004		<0,004		<0,003		0,036
Lait	<0,001		0,005					
Blanc d'oeuf					0,18	0,004	0,16	0,1
Jaune d'oeuf					0,18	0,025	0,12	0,19
Excréments	81,18		83,97		107,29		85,52	

ESSAIS SUR LA STABILITÉ AU CONGÉLATEUR DANS DES MATRICES VÉGÉTALES : Stabilité des résidus de triticonazole à –20 °C (0, 3, 6, 12 mois).

Les résidus de triticonazole dans les grains de maïs sucré et de blé d'automne ainsi que dans la paille du blé d'automne sont stables pendant 12 mois.

	Matrice		
	Grains de maïs sucré	**Grains de blé d'automne**	**Paille de blé d'automne**
Concentration de dopage (ppm)	0,01	0,01	0,05
Récupération (%)			
Entreposage 0 mois	112±1 (n = 3)	110±3 (n = 3)	94±14 (n = 3)
Entreposage 3 mois	100±2 (n = 3)	93±2 (n = 3)	71±4 (n = 3)
Entreposage 6 mois	89±1 (n = 3)	97±22 (n = 3)	101±2 (n = 3)
Entreposage 12 mois	100±7 (n = 3)	108±8 (n = 3)	120±10 (n = 3)

ESSAIS SUR LA STABILITÉ AU CONGÉLATEUR DANS DES MATRICES ANIMALES

Non disponibles

ESSAIS SUPERVISÉS SUR LES RÉSIDUS DANS LES CÉRÉALES

Produit/partie analysés	**Formulation**	**Dose**		**Intervalle postlevée (jours)**	**Résidus (ppm)**
		Dose totale (g m.a./ 100 kg semences)	**% BPA**		
Essais supervisés de 1995 sur les résidus : blé et orge					
Fourrage	Suspension aqueuse (200 g m.a./L)	10	400	30	<0,05
Grain	Suspension aqueuse (200 g m.a./L)	10	400	77–116	< 0,01
Paille	Suspension aqueuse (200 g m.a./L)	10	400	77–116	< 0,05

ESSAIS SUPERVISÉS SUR LES RÉSIDUS DANS LES CÉRÉALES					
		Dose			
Produit/partie analysés	**Formulation**	**Dose totale (g m.a./ 100 kg semences)**	**% BPA**	**Intervalle postlevée (jours)**	**Résidus (ppm)**
Essais supervisés de 1996 sur les résidus : blé, orge et avoine					
Fourrage	Suspension aqueuse (25 g m.a./L)	35	1400	30	< 0,05
Grain	Suspension aqueuse (25 g m.a./L)	35	1400	77–116	< 0,01
Paille	Suspension aqueuse (25 g m.a./L)	35	1400	77–116	< 0,05

ÉTUDES SUR LE TRAITEMENT

Les résidus de triticonazole dans les grains de céréales étaient < 0,01 ppm lorsque les semences sont traitées à 14× la dose proposée au Canada (2,5 g m.a./ha).
Aucune étude sur le traitement n'est requise.

ÉTUDES SUR L'ALIMENTATION DU BÉTAIL ET DE LA VOLAILLE

On estime que le fardeau alimentaire maximal de triticonazole chez le boeuf de boucherie, la vache laitière et la volaille devrait se chiffrer à 0,2, 0,4 et 0,03 ppm, respectivement, si ces animaux reçoivent un régime alimentaire consistant en du fourrage, de la paille et des grains, et si les LMR recommandées de 0,05 ppm (fourrage et paille) et de 0,01 ppm (grain) sont respectées. Compte tenu des essais supervisés au champ, les résidus de triticonazole dans le fourrage, les grains et la paille ne dépassent pas la LQ de la méthode (0,05 ppm dans le fourrage et la paille, 0,01 ppm dans le grain) même à 14× la dose maximale proposée au Canada par saison. Les études sur le métabolisme chez la vache laitière et la volaille montrent qu'il ne se forme pas de résidus de triticonazole ou de tout composé préoccupant sur le plan toxicologique à des concentrations supérieures à 0,01 ppm dans le lait et à 0,05 ppm dans la viande et les sous-produits de viande lorsque les sujets sont soumis à un régime alimentaire correspondant à 5-333× le fardeau alimentaire maximal théorique. Puisqu'il semble peu probable que des résidus de triticonazole puissent s'accumuler dans le lait, les oeufs et la viande de boeuf et de volaille, aucune étude sur l'alimentation n'est requise.

LMR PROPOSÉES

Culture	LMR proposées au Canada (ppm)
Grains de blé, d'orge et d'avoine	0,01
Lait	0,01
Oeufs	0,05
Viande et sous-produits de viande de volaille	0,05
Viande et sous-produits de viande de bétail, de chèvre, de porc, de cheval et de mouton	0,05

ESTIMATION DU RISQUE D'INTOXICATION ALIMENTAIRE CHRONIQUE au moyen du logiciel DEEM et du 1994–1996 Continuing Survey of Food Intake by Individuals (DJA = 0,008 mg/kg m.c.; niveau I : emploi des LMR proposées)							
	Ensemble de la population américaine	**Tous les nouveau-nés (<1 an)**	**Enfants (1–6 ans)**	**Enfants (7–12 ans)**	**Enfants (13–19 ans)**	**Enfants (20+ ans)**	**Personnes âgées (55+ ans)**
% DJA	3	2	7	4	3	2	2
ESTIMATION DU RISQUE D'INTOXICATION ALIMENTAIRE AIGU au moyen du logiciel DEEM et du 1994–1996 Continuing Survey of Food Intake by Individuals (DAR = 0,017 mg/kg m.c. pour les femmes de 13+ ans)							
95e percentile	Femmes 13+ ans, enceintes et allaitantes						
% DAR	2						

Annexe III

Tableau 1 Sommaire des données sur la transformation et la mobilité du triticonazole

Étude	Valeur	Interprétation
Hydrolyse	Pas d'hydrolyse après 30 jours	Pas une voie de dissipation dans le milieu
Phototransformation	Pas de données	Selon le spectre d'absorption dans l'UV/visible, la phototransformation sur le sol ne constituera sans doute pas une voie de dissipation dans l'environnement.
Biotransformation aérobie	TD_{50} : 145–554 jours	Modérément persistant à persistant dans les sols aérobies
Adsorption/désorption	$K_{d\text{-}ads}$: 1,7–31,7 $K_{oc\text{-}ads}$: 184–563	Potentiel faible à modéré de mobilité
Lessivage dans des colonnes de sol vieilli ou non	89 % demeure dans les 18 cm superficiels du sol. 70 et 27 % sont retrouvés respectivement dans le lessivat des sols sableux, non vieillis ou vieillis.	À l'exception des sols sableux, où il est élevé, potentiel faible à modéré de lessivage; 95 % du composé appliqué est conservé sous forme du composé initial. Le RPA 404766 et le RPA 406341 sont les produits de transformation; ceux-ci sont plus polaires et sont plus mobiles dans le sol.

Tableau 2 Sommaire des produits de transformation qui se sont formés lors des études sur le devenir dans l'environnement

Étude	Principaux produits de transformation (% du produit appliqué)	Produits de transformation mineurs (% du produit appliqué)
Biotransformation aérobie	RPA 406780 (mét. 1) 9,9 % RPA 406341 (mét. 3) 15,3 %; UICPA : (1R,3R,E)-2-(4-chlorobenzylidène)-5,5-diméthyl-1-((1H)-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)-cyclopentan-1,3-diol) RPA 407922 (Mét. 6) 11,5 % RPA 404766, 9,5% ;UICPA : (E)-2-(4-chlorobenzylidène)-5,5-diméthyl-1-((1H)-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)-cyclopentan-1,3-diol)	RPA 40886 (mét. 2) Produits de transformation non identifiés : mét. 4, mét. 5, mét. 7, mét. 8, mét. 9, mét. 10 et mét. 11 À l'exception du mét. 5, correspondant à 7 %, les autres produits de transformation mineurs n'ont pas toujours été observés et ont atteint un maximum de 2 %.
Adsorption/désorption	La caractérisation des produits de transformation ne fait pas partie de ces études.	
Lessivage dans des colonnes de sols vieillis et non vieillis	RPA 404766, UICPA : (E)-2-(4-chlorobenzylidène)-5,5-diméthyl-1-((1H)-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)-cyclopentan-1,3-diol) (pourcentage non spécifié) et RPA 406341, UICPA : (1R,3R,E)-2-(4-chlorobenzylidène)-5,5-diméthyl-1-((1H)-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)-cyclopentan-1,3-diol) (pourcentage non spécifié)	Aucun
Dissipation au champ (Canada)	Les études ne sont pas acceptables.	
Dissipation au champ (Europe)	RPA 406341, UICPA : (1R,3R,E)-2-(4-chlorobenzylidène)-5,5-diméthyl-1-((1H)-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)-cyclopentan-1,3-diol) 11 %	Aucun

Tableau 3 Sommaire des valeurs toxicologiques limites cherchées en milieu terrestre

Toxicité	Organisme	CSEO/DSEO (mg m.a./kg m.c. ou régime alimentaire)	DL_{50}/CL_{50} (mg m.a./kg m.c. ou régime alimentaire)	Interprétation
Aiguë	Colin de Virginie	2000	> 2000	Pratiquement pas toxique
	Canard colvert	1000	> 2000	Pratiquement pas toxique
	Perdrix grise	ind.	> 2000	Pratiquement pas toxique
	Perdrix rouge	ind.	> 2000	Pratiquement pas toxique
	Pigeon	ind.	> 2000	Pratiquement pas toxique
	Faisan de chasse	ind.	> 2000	Pratiquement pas toxique
	Rat	ind.	> 2000	Pratiquement pas toxique
Alimentaire	Colin de Virginie	1300	> 5200	Pratiquement pas toxique
	Canard colvert	1300	> 5200	Pratiquement pas toxique
	Souris (étude de 42 jours)	1500		
	Rat (étude de 4 semaines)	1500		
	Rat (étude de 13 semaines)	250 (femelles) Pas de DSEO (mâles)		
Reproduction	Colin de Virginie	250	> 1000	Pratiquement pas toxique
	Rat	49,4		

ind. : indéterminé